

FACULTE DE MEDECINE

Travail de la Clinique des Maladies Mentales (Professeur EUZIÈRE)
et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale (Professeur Agrégé PAGÈS)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
Physio-pathologique
de la Démence précoce

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 6 Mars 1934

PAR

Guy-Pierre TOÏE

Né à Paris le 9 Septembre 1908

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. EUZIÈRE, professeur, président.
GRYNFELT, professeur.
CARRIEU, professeur.
PAGÈS, ch. de cours.

assesseurs

IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1. Rue de Sauvages, 1
MONTPELLIER

1934

CONTRIBUTION
A L'ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE
DE LA DEMENCE PRECOCE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

N° 22

FACULTE DE MEDECINE

Travail de la Clinique des Maladies Mentales (Professeur EUZIÈRE)
et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale (Professeur Agrégé PAGÈS)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

**Physio-pathologique
de la Démence précoce**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 6 Mars 1934

PAR

Guy-Pierre TOÏE

Né à Paris le 9 Septembre 1908

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. EUZIÈRE, professeur, président.
GRYNFELTT, professeur.
CARRIEU, professeur.
PAGÈS, ch. de cours.

Assesseurs

IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages, 1
MONTPELLIER

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Botanique et histoire naturelle médicale	GALAVIELLE
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LIBONNE, asses.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRE
Clinique chirurgicale	RIMBAUD
Clinique obstétricale	MASSABUAU
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	P. DELMAS
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, doyen
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEENHARDT
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT
Clinique gynécologique	ETIENNE
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LAPEYRE
Matière médicale (Ch. de c.)	VILLARD
Radiologie (Ch. de c.)	TERRACOL
	CABANNES
	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS, FORGUE,
ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de Cours Complémentaires

Anatomie	MM. LAUX
Histologie	GRANEL
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie médicale	PUECH
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	PUECH
	JANBON
	BAUMEL
	VIDAL
	LAUX
	N...
	COLL DE CARRERA
	GRANEL
	CARRERE



Examineurs de la Thèse

MM. EUZIERE, profess., président.
GRYNFELTT, professeur.

MM. CARRIEU, professeur.
PAGES, ch. de cours.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

J'offre ce travail, à la mémoire de mon père dont la vie fut pour moi une magnifique leçon d'honneur et d'énergie, à ma Tante et à mon Oncle, le Comte et la Comtesse de Buisseret, qui surent remplacer celui qui me manquait.

AVANT-PROPOS

A l'heure où s'achève notre vie d'étudiant, ce nous est un agréable devoir que de nous tourner vers nos Maîtres et de leur exprimer notre gratitude.

M. le Doyen, j'ai l'honneur d'être votre interne à la Clinique psychiatrique, et c'est à vous que je dois le meilleur de ma formation médicale.

Vous m'avez expliqué ce que les livres ne sauraient faire comprendre : la Vie. Cette pauvre âme humaine, si mouvante, si obscure, sur laquelle, avec tant de compréhensive bonté, avec tant d'indulgence, vous vous penchez quotidiennement, vous m'avez appris à l'observer, à l'analyser, à la soigner, à l'aimer.

Ce qui est complexe, vous l'enseignez lumineusement, n'étant pas de ceux qui pensent qu'il suffit d'être inintelligible pour être savant ; et cet amour de la clarté, ce sens de la mesure, vous m'en avez donné le goût.

Votre haute personnalité a proposé à ma jeunesse un exemple magnifique, où les qualités du cœur s'allient à celles de l'esprit.

Permettez-moi, mon Maître, de vous dire ma respectueuse reconnaissance.

M. le Professeur Grynfeldt, vous nous avez enseigné magistralement l'anatomie pathologique. Vous nous avez fait comprendre que c'est à la lumière des faits anatomiques, que la pathologie s'éclaire, et que les maladies nerveuses et mentales n'échappent pas à la commune règle. Vos travaux, si connus, ont permis les nôtres, bien modestes. Soyez persuadé que nous sommes fiers d'avoir été votre élève.

M. le Professeur Carrieu, vous nous avez toujours manifesté votre sympathie. Vous avez su nous attacher à l'étude de l'Hygiène, base de la médecine moderne. Nous n'oublierons pas que c'est sous votre haute autorité compétente, que nous avons préparé notre diplôme d'Hygiène. Qu'il nous soit permis de vous remercier.

M. le Professeur Pagès, depuis ce jour, déjà lointain, où je préparais l'internat dans votre conférence, je n'ai cessé de suivre votre si substantiel enseignement. Dans vos cours magistraux, dans les causeries familières du laboratoire, pendant ces longues soirées de préparation studieuse aux concours, à tout instant, vous avez été le « patron » accueillant et bon, toujours soucieux de mon travail et de ma réussite.

Quand ma santé m'a alarmé, vous m'avez prodigué vos soins et vous m'avez réconforté.

Vous m'avez inculqué le goût de cette recherche biologique, sans laquelle il n'y a pas de compréhension véritable des phénomènes vitaux.

Vous êtes l'âme de ce travail, dont tout le mérite vous revient et que, grâce à vous, j'ai pu mener à bien.

Toute ma vive et très respectueuse amitié vous est acquise depuis longtemps. Laissez-moi, ici, vous assurer de mon profond dévouement.

M. le Docteur Pagès, M. le Docteur Hugues, c'est dans vos services, à Font d'Aurelle, que je me suis familiarisé avec la vie asilaire. Vous m'avez montré la valeur de l'expérience clinique, vous m'avez appris la pratique quotidienne du métier d'aliéniste, métier souvent délicat et qui ne saurait s'improviser.

Croyez à toute ma reconnaissance, à toute ma respectueuse sympathie.

Il me faudrait, pour n'être pas injuste, remercier tous ceux qui ont aidé à faire de moi un médecin. Ils sont trop. Je ne veux pourtant pas oublier ma femme, médecin elle aussi, qui a été une collaboratrice d'un dévouement inestimable. Et je veux dire à mes camarades d'internat ce que j'ai gagné à leur contact, dans ces longues discussions scientifiques, qui créant une atmosphère de haute intellectualité, nous enrichissaient tous...



CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

DELIMITATION DU SUJET ET PLAN GENERAL DE L'ETUDE

La démence précoce est un syndrome mental, qui tend à fusionner en une vaste synthèse nosologique, des cas cliniques au premier abord disparates.

« L'accord est encore loin d'être fait, sur la véritable situation nosologique de cette affection qui, pour les uns, réalise un type particulier de démence, variable, à la vérité, quant à son origine (accidentelle ou constitutionnelle), et, pour les autres, n'est qu'une pseudo démence, sur la nature de laquelle on discute encore, comme le prouvent les dénominations de confusion mentale chronique, de démence précoce confusionnelle, de schizophrénie, de folie discordante, etc... » (DENY).

L'imprécision de la nature du trouble psycho-pathologique de l'affection, aussi bien que son polymorphisme clinique, expliquent, en partie, sa délimita-

tion, assez imprécise, l'Ecole Allemande, avec KRAEPELIN, celle de Zurich avec BLEÜLER, lui ayant accordé une extension que de nombreux auteurs lui refusent. Cependant, bien que les frontières de la démence précoce ne soient pas encore rigoureusement tracées, personne ne discute plus le bien fondé de son isolement dans la pathologie mentale.

A l'appui de cette conception uniciste, les auteurs font remarquer que les diverses formes cliniques de la démence précoce, si différentes les unes des autres qu'elles puissent sembler, au premier abord, existent assez rarement à l'état pur.

« Aucune barrière infranchissable ne les sépare, elles empiètent volontiers l'une sur l'autre et s'associent même souvent entre elles » (DENY).

Par ailleurs, très souvent, l'évolution de ces cas cliniques est identique, les « avenues psychiatriques » du début, le polymorphisme de la période d'état se résolvant en un tableau terminal bien caractérisé, qui, par sa fréquence, justifie l'existence de la démence précoce, mais en temps que syndrome seulement.

L'étiologie de la démence précoce est, en effet, très souvent incertaine ; l'hérédité vésanique, surtout similaire, la dégénérescence cellulaire par abiotrophie, les toxi-infections, les facteurs psychologiques, ont été, tour à tour invoqués, souvent à juste titre. Peut-être cette diversité étiologique conditionne-t-elle une diversité clinique, légitimant la conception du Professeur CLAUDE qui, dans le vaste groupe de la démence précoce, oppose la démence précoce vraie, type MOREL, au groupe des Schizozes.

La démence précoce vraie aurait les allures d'un syndrome d'origine exogène, toxique ou infectieux. Elle apparaîtrait chez des sujets exempts de constitu-

tion psychopathique. Elle évoluerait assez vite vers une véritable démence globale et progressive.

Au contraire, les schizozes se développeraient chez des sujets présentant des tares mentales, en particulier la constitution schizoïde de KRETSCHMER, qui s'accompagne d'un habitus somatique du type leptosomie. Ces schizozes, créés surtout par des facteurs psychiques, représentent d'ailleurs des stades plus ou moins accentués : schizoïdie, schizomanie, schizophrénie. La démence, si elle survient, serait toujours secondaire à l'autisme, à la perte de contact vital avec la réalité.

Des auteurs comme DIDE et GUIRAUD pensent que, parmi ces schizozes, certaines sont des démences précoces vraies atténuées, d'autres des syndromes mentaux plus ou moins mal classés, tels que les bouffées délirantes des dégénérés, certaines manies hallucinatoires, certains délires systématisés progressifs ou encore certains délires symptomatiques.

Désireux d'éliminer certains de ces syndromes mentaux à situation nosographique imprécise, rangés par BLEULER dans la schizophrénie, par CLAUDE dans le groupe des schizozes, nous limiterons strictement notre étude à la démence précoce hébéphréno-catatonique.

Et, dans ce travail ainsi défini, nous exposerons une conception physio-pathologique de l'affection qui, malgré la multiplicité des étiologies en cause, serait peut-être susceptible de conditionner, par l'unicité du processus lésionnel, l'unité clinique du syndrome.

Nous diviserons ainsi notre exposé :

Chapitre premier. — Introduction :

Délimitation du sujet et plan général de l'étude.

Chapitre II. — La démence précoce en général.

A. — Caractéristiques cliniques.

a) Psycho-pathologie.

b) Etiologie.

c) Evolution ; rémissions spontanées.

B. — Anatomie pathologique.

C. — Troubles du métabolisme et de la sphère végétative.

D. — Expérimentation : la catatonie expérimentale.

Chapitre III. — Rapports entre la tuberculose et la démence précoce.

A. — Ce que montre la clinique.

B. — Résultats expérimentaux :

a) Expériences mettant directement en valeur la présence du virus tuberculeux, sous la forme filtrable notamment.

b) Expériences établissant indirectement l'intervention du virus tuberculeux. Hyperallergie.

c) Etude critique de ces résultats et conclusions.

C. — Notre manière d'envisager le problème.

Chapitre IV. — Conception personnelle sur le rôle du virus tuberculeux en pathologie générale.

Chapitre V. — La démence précoce considérée comme un syndrome para-tuberculeux.

Chapitre VI. — Recherches personnelles.

CHAPITRE II

LA DEMENCE PRECOCE EN GENERAL

A. — CARACTERISTIQUES CLINIQUES

a) PSYCHO-PATHOLOGIE.

La psycho-pathologie des déments précoces, malgré de nombreuses études, reste encore en partie incertaine et les auteurs sont loin de s'entendre, tant sur la nature intime des troubles mentaux, que sur les mécanismes possibles par lesquels ils s'intègrent les uns aux autres et se conditionnent.

Cependant, il est classique de reconnaître que, quel que soit la hiérarchie des divers troubles psychiques et leurs potentialités réciproques, un symptôme, par sa constance, signe le syndrome mental ; la dissociation intra-psychique à base intellectuo-affective, serait, en effet, pour beaucoup, la marque de la maladie. L'inaffectivité, l'indifférence émotionnelle, le désin-

térêt, ont fait parfois appeler l'affection une « démence affective ». Cependant, certains prétendent qu'il ne s'agit que d'une para-démence affective, et, pour les ABELY en particulier, le trouble dissociatif, dissociation entre l'état statique et entre l'état dynamique, domine le syndrome affectif comme le syndrome intellectuel, aucune subordination n'étant légitime entre l'intellectuel et l'affectif du dément précoce.

KRAEPELIN considère que le déficit intellectuel est primitif et que ce trouble, générateur des autres désordres mentaux, serait tout spécialement une atteinte de l'activité psychique supérieure de direction, de contrôle et d'harmonisation, qu'il nomme l'aperception, et que TOULOUSE et MIGNARD ont étudié sous le nom d'auto-conduction.

HEUYER et LE GUILLANT ayant exploré, par la méthode des tests de Binet et SIMON et DE Terman l'intellect des déments précoces, soutiennent qu'il y a moins abaissement du niveau mental global, que mise en évidence de certaines impuissances intellectuelles fondamentales. Ils concluent à un déficit intellectuel primitif dans la démence précoce et, pour eux, c'est cette déficience de l'intellect qui atteint les formes supérieures de l'activité mentale et laisse libre jeu à des préoccupations affectives larvées chez l'homme normal.

BLEULER estime qu'il convient de distinguer des symptômes primitifs et des symptômes secondaires ; les premiers sont conditionnés par un processus organique, répondent à des signes somatiques et à une caractéristique psychologique capitale : le fléchissement de l'intégration ou des associations d'où résulte la désintégration de la personnalité, l'autisme, le désintérêt affectif, la pensée déréelle ; les sentiments et les

instincts ne s'unissent plus les uns aux autres, pas plus que les idées ne se groupent en une série logique. Les symptômes secondaires sont de nature psychogène : ce sont les idées délirantes, sans troubles de la conscience, les hallucinations psychogènes, les crises hystériformes, etc... Certains symptômes, de nature complexe, sembleraient relever de la série des symptômes primitifs comme de celle des symptômes secondaires.

SOARÈS DE SOUZA pense que la manifestation capitale de la démence précoce est une anomalie de la psychogénèse, consistant en une régression de la vie instinctivo affective, caractérisée par l'absence de contact vital avec la réalité, par une démence pragmatique et une forme infantile, égocentrique de la pensée.

Cette interprétation est à rapprocher de celle de DIDE et GUIRAUD, qui soutiennent que l'essentiel de l'hébéphrénie, qu'ils se refusent à appeler démence précoce, est l'affaiblissement de l'élan vital, le fléchissement primitif et précoce des sources instinctives de la vie mentale, déficit qu'ils nomment athymhormie et dont la conception se rapproche de celle de VON MONAKOW sur la Hormé.

Pour MINKOWSKI, qui adopte l'ensemble du concept bleulérien, le trouble fondamental est la perte de contact vital avec la réalité, d'où résulte le repliement morbide de la personnalité, l'autisme. Le dément précoce serait désinséré du monde extérieur et le caractère schizoïde de son psychisme l'opposerait à l'homme normal et au syntone.

CHASLIN émet « une théorie si proche de celle de BLEULER qu'elle pourrait être considérée comme sa filiale » (DENY). Il pense que le symptôme essentiel de ce groupe mental est la discordance. Les folies discordantes de CHASLIN rassemblent une série de cas qui ont « pour

caractère principal de présenter une discordance, une désharmonie entre les symptômes, ceux-ci paraissant indépendants, jusqu'à un certain point, les uns des autres, et ce, avant la démence confirmée ».

Malgré leurs divergences d'idées sur le mécanisme même de cette dislocation psychique, la majorité des auteurs l'acceptent comme réelle et personne ne conteste qu'il s'agit là d'un signe capital de la démence précoce, que BLEULER nomme, pour cette raison, schizophrénie. DUPRÉ a écrit que, pour KRAEFELIN, « ce qui caractérise la catatonie, stupide ou agitée, c'est le désaccord entre l'intelligence et le sentiment, d'une part, et les réactions motrices d'autre part, c'est la rupture du lien normal entre la pensée et l'acte ».

L'atonie intra-psychique de STRANSKY, la paramimie hébéphrénique de ZIEHEN, la dysharmonie intra-psychique d'URSTEIN, sont des appellations bien significatives.

MONAKOW et MOURGUE ont également admis cette dislocation psychique de la personnalité et opposent les troubles du système de la vie végétative ou sphère des instincts, aux troubles du système de la vie de relation, ou sphère de l'orientation et de la causalité. Et, on peut conclure avec SENGÈS que « le malade a perdu ses fonctions d'adaptation, par suite de la dissociation psychique et de la perte du tonus affectif normal ».

Un schéma ingénieux, dû à LÉVY-VALENSI, permet une représentation commode de la psycho-pathologie du dément précoce. L'individu normal perçoit normalement les incitations afférentes, qui lui viennent par les sens. Ces incitations sensorielles se réfléchissent sur des noyaux, noyau intellectuel, noyau affectif, noyau volitionnel, unis étroitement l'un à l'autre

par des liens intra-psychiques, et dont l'ensemble constitue le psychisme.

La réflexion de ces incitations, sur les noyaux psychiques, aboutit, par passage le long des voies afférentes, à l'acte normal. Chez les déments précoces, les liens intra-psychiques sont détruits. Les centres isolés l'un de l'autre et à peu près isolés du monde extérieur périphérique, ne perçoivent plus que des incitations inefficaces. Celles-ci déclenchent des actes purement réflexes. Des manifestations affectives inadéquates se font jour, cependant que l'activité psycho-motrice se traduit par des impulsions.

Ce schéma, très représentatif, semble indiquer que c'est essentiellement un trouble de la conduction qui réalise la dissociation, la dislocation intra-psychique. Il y aurait gêne de la conduction des sensations afférentes, gêne dans la conduction de l'influx centrifuge, gêne enfin dans la conduction des incitations inter-nucléaires, nécessaires au fonctionnement harmonieux des différents centres du psychisme.

On peut donc invoquer une pathogénie intéressant les voies de conduction plus que les centres, sans déformer la représentation que LÉVY-VALENSI propose, et C. PASCAL a montré que certains agents pharmacodynamiques sont susceptibles de restaurer temporairement les conductions troublées et de provoquer un déblocage des obstructions motrices et mentales, entraînant des améliorations passagères. Cet auteur insiste sur l'atteinte du dynamisme psychique dans la démence précoce.

b) ETIOLOGIE.

La démence précoce est un syndrome et très nombreux sont les facteurs qui président à son éclosion. Cependant, si disparates que puissent être les étiologies invoquées, elles ont toutes un caractère commun : celui de n'être efficientes qu'à une époque déterminée de la vie. La démence précoce est, en effet, une maladie de la jeunesse ; c'est à l'époque de la puberté et dans les années qui suivent, qu'elle présente son maximum de fréquence. Les limites d'apparition varient entre dix et douze ans, « démence précocissime » et entre 30 et 35 ans « démence précoce tardive ». Les formes simples et hébéphréniques sont les plus précoces. Elles apparaissent entre 15 et 20 ans. La catatonie, plus tardive, débiterait entre 20 et 25 ans. Enfin, les formes paranoïdes se montreraient de 25 à 35 ans. Après la quarantième année, on peut encore observer des délires hallucinatoires, plus ou moins bien systématisés, à évolution dementielle rapide, mais on a tendance, avec Mme THUILLIER-LANDRY, à les ranger parmi les psychoses hallucinatoires chroniques.

L'influence du sexe ne semble pas nette ; par contre, celle des professions et des conditions sociales est intéressante. On a, en effet, noté que l'affection frappe avec prédilection semble-t-il, les candidats aux grandes écoles et les jeunes filles se destinant à l'enseignement. Cette incapacité d'adaptation signe la déficience d'un psychisme, qui, à la suite d'un effort excessif, a dépassé ses possibilités et qui succombe exténué. Mais, cette déchéance d'un organisme mental incapable de mener à bien une lutte trop sévère, est en partie conditionnée par l'hérédité vésanique, souvent chargée. Ces malades, en effet, sont fréquemment en-

tachés d'antécédents familiaux, antécédents similaires, parfois dissemblables, et les formes familiales de l'affection sont loin d'être rares.

Cette prédisposition héréditaire est parfois latente, certains déments précoces, avant de sombrer, auront manifesté une intelligence supérieure (MOREL).

L'hérédité morbide est parfois cause d'anomalies dans le développement, sur lesquelles beaucoup d'anatomo-pathologistes insistent, et qui sont, en effet, la signature du terrain dégénérescent ; telles sont les dysplasies vasculaires, les irrégularités morphologiques des sillons et des circonvolutions, la persistance dans la couche moléculaire des cellules fœtales de CAJAL, les hétérotopies cellulaires, les cellules binucléées.

Le facteur dégénératif ne semble pas niable, et certains, avec RÉGIS, ont affirmé que la démence précoce dégénérative s'opposait à la démence précoce d'origine toxi-infectieuse, celle-ci n'étant qu'une confusion mentale chronique. Cette conception étiologique, combattue par CHASLIN, par DELMAS, par ROGUE DE FURSAC, a été quelque peu modifiée par MARCHAND, par HEUYER, BADONNEL et BOUYSSOU, qui estiment que, si parmi les démences précoces les unes ressortissent à la dégénérescence, d'autres sont conditionnées par une atteinte infectieuse du névraxe, créant une véritable « encéphalite psychosique ».

A côté de cette étiologie dégénérative, abiotrophique, pour tout dire, il semble légitime d'invoquer, dans certains cas tout au moins, une étiologie toxique.

Le rôle des émotions violentes a été souligné par de nombreux auteurs, l'émotion agissant peut-être par des désordres métaboliques, superposables à ceux que

CANNON a mis en évidence, désordres susceptibles de créer une véritable intoxication de l'organisme.

D'origine exogène, sont les toxiques, tels que la cocaïne (ZISLIN), le chloroforme, le choc traumatique (VON MURALT), ou opératoire (LAIGNEL-LAVASTINE, KAHN et BOURGEOIS), dont l'action pathogène a été mise en relief dans d'intéressantes observations. Plus importantes seraient les intoxications endogènes ; l'auto-intoxication pubérale, invoquée par KRAEPELIN, si elle semble la plus démonstrative, n'est pas la seule. Le fonctionnement défectueux du foie, de l'intestin, a été aussi incriminé (Histamine de BUSCAÏNO).

Dans les glandes endocrines, les gonades n'ont pas été les seules à être mises en cause. Les encéphalopathies surrénales sont susceptibles de fournir d'authentiques cas de démence précoce et les traitements thyroïdiens, faits à bon escient, sous le contrôle du métabolisme de base, par l'amélioration clinique qu'ils ont permis, ont apporté des arguments en faveur de l'origine thyroïdienne de certaines démences précoces (HOSKINS et SLEEPER).

L'origine tumorale a été mise en évidence par BARUK.

Les infections les plus diverses ont paru dans nombre d'observations devoir être incriminées. Il s'agit plus spécialement d'infections chroniques torpides, évoluant à bas bruit et la similitude de certains états délirants, rencontrés chez des P. G. après impaludation, avec des états schizophréniques, n'a pas été sans retenir l'attention des chercheurs. La grippe, la typhoïde, la chorée, la polymyélie aiguë (GUIRAUD), la colibacillose (CLAUDE et BARUK) ont été invoquées. Plus importante paraît l'encéphalite épidémique (RECORDIER), et MEIGNANT et DAVID, à propos d'un encé-

phalitique, devenu catatonique, ont montré que la distinction que certains ont voulu faire entre l'encéphalite léthargique à forme mentale et la démence précoce, ne peut plus être maintenue.

La syphilis, dont l'importance, ainsi que le souligne BABONNEIX, est capitale, en pathologie nerveuse, peut-elle, dans ses formes acquises ou héréditaires, être la cause de certaines démences précoces ?

Des auteurs, tels que MARCHAND et ABELY ont posé la question. Les faits répondent affirmativement. A. MARIE a présenté à la Société de Psychiâtrie, trois cas de démence précoce chez des descendants de paralytiques généraux ; MARCHAND et MARESCAL ont publié l'observation d'une démente précoce, fille de P. G. CLAUDE et BARUK, remarquant l'analogie signalée de certains états délirants chez les P. G. impaludés, avec la schizophrénie, émettent l'hypothèse étiologique de la communauté d'origine.

MARCHAND a décrit certaines encéphalites, qu'il nomme « psychosiques », dues, le plus souvent, selon lui, à des virus filtrants, et que, dans quelques cas, la symptomatologie uniquement mentale, rangeait sans conteste dans la démence précoce. L'examen anatomique de ces cas signalait l'encéphalite.

Mais, c'est certainement le virus tuberculeux qui a été le plus souvent incriminé dans ces dernières années. Les travaux biologiques ont en effet souligné son importance. Nous consacrons un chapitre à l'étude des rapports entre la démence précoce et la tuberculose. Nous tenons cependant ici à rappeler que WICHERT a décrit des méningites tuberculeuses chroniques, où le tableau clinique était une banale démence précoce, sans aucun signe méningé concomitant.

C) EVOLUTION, RÉMISSIONS SPONTANÉES.

L'évolution, dans l'ensemble chronique et progressive, est souvent capricieuse. Les formes cliniques se résolvent en un tableau terminal bien défini. Ayant d'arriver à ce stade ultime, les malades présentent une succession irrégulière d'états d'agitation, de demi-stupéur, de calme avec lucidité relative, d'états délirants transitoires.

Cependant la forme simple a une évolution le plus souvent progressive.

Mais en général, après un début bruyant, une grande amélioration se produit, permettant parfois une reprise de la vie sociale. Cependant la rémission dure peu ; la maladie reprend sa marche, entrecoupée de temps à autre, de rémissions qui peuvent faire illusion (DUPRÉ, SEGLAS et LOGRE). Ces rémissions, parfois importantes et fréquentes au début de l'affection, s'espacent de plus en plus. Le malade tombe alors dans un état de profonde déchéance physique et psychique. Le mutisme, l'agitation désordonnée, les stéréotypies, les attitudes cataleptiques, s'accompagnent de désordre de la tenue, de malpropreté, de gâtisme.

Dans certains cas heureux, la rémission du début se prolonge devenant ainsi une véritable guérison clinique, avec déficit mental tel qu'ambivalence, inactivité, bizarreries.

La durée de la maladie lorsqu'elle évolue inexorablement, et c'est le cas le plus fréquent est souvent abrégée par une affection intercurrente principalement par la tuberculose pulmonaire. Cependant on voit des schizophrènes parvenir à un âge parfois avancé, la santé physique ne semblant pas compromise par la ruine du psychisme.

B. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Parfois, on constate à l'autopsie des anomalies de développement que nous avons déjà signalées. Cependant, le plus souvent, il n'existe aucune altération microscopique ; c'est qu'en effet les lésions de la démence précoce sont des lésions fines, uniquement histologiques. Classiquement, on considère avec KLIPPEL et LHERMITTE, avec MALLET, que seul le tissu neuro-épithélial, d'origine ectodermique est atteint, les éléments d'origine mésodermique : leucocytes, vaisseaux et méninges étant respectés. La démence précoce serait, anatomiquement, une encéphalopathie atrophique neuro épithéliale, s'opposant aux démences conjonctivo-vasculaires, où tous les éléments constitutifs de l'encéphale seraient touchés.

L'évolution des lésions serait la suivante : chromatolyse avec abrasion des prolongements, dégénérescence granulo pigmentaire, atrophie, disparition de la cellule nerveuse. Secondairement, il y aurait une prolifération, généralement peu intense de la névroglie autour des cellules (neuronophagie) et des vaisseaux sanguins.

Les lésions sont diffuses et siègent dans tout le cortex, plus spécialement au niveau des couches profondes (surtout grandes cellules pyramidales).

Elles sont cependant beaucoup plus marquées au niveau des régions occipitales et surtout frontales.

DIDE et GUIRAUD ont insisté sur l'importance et la constance des lésions des noyaux gris centraux et de la région sous optique, particulièrement dans les formes catatoniques. Les lésions cérébelleuses et médullaires, celles du sympathique cervical (DIDE), quoique plus atténuées, ne sont pas rares.

Les travaux de MARCHAND ont mis en évidence dans certains cas, des réactions méningo-vasculaires indiscutables. Les micro-photographies, présentées par cet auteur, ont montré de la péri-vascularite, de la satellitoïse, des nodules inflammatoires, avec atteinte méningée et atrophie des cellules nerveuses.

GUIRAUD estime que la distinction entre les lésions neuro-épithéliales pures et les lésions vasculo-méningées n'est guère acceptable. Il écrit « les encéphalites du lapin, par toxoplasma cuniculi, ne comportent qu'une réaction de la microglie, de la névroglie et surtout des cellules épendymaires, quand elles sont torpides. Dans les cas graves, les réactions vasculo-méningées sont énormes ».

Nous voulons insister sur des lésions bien mises en évidence par BUSCAÏNO, sous le nom de zone de désintégration, lésions que cet auteur a reproduit expérimentalement chez l'animal traité par l'acide formique. Ce sont des plaques irrégulières, siégeant dans la substance blanche, parfois dans la substance grise. Elles ont perdu leur affinité pour les colorants habituels et présentent de la métachromasie à la thionine, au bleu polychrome. Ces lésions ne résultent pas de la désintégration de la myéline ; elles coexistent avec de fines désagréations des prolongements névrogliques et nerveux..

Notre Maître, M. le Professeur GRYNFELTT, ayant auparavant montré l'importance et la fréquence d'un processus lésionnel, qu'il a découvert et qu'il nomme la dégénérescence mycocytaire du système nerveux, dégénération qu'en 1926, avec Mlle SIMON, il créa expérimentalement chez l'animal, réussit à mettre en évidence la nature muqueuse des zones de désintégration de BUSCAÏNO.

La dégénérescence muqueuse du système nerveux est une altération de certains éléments qui aboutit à leur transformation en une substance, que ses caractères cytochimiques permettent de rattacher à la mucine. Notre maître, le Professeur GRYNFELT a indiqué le cycle de ce processus. Il a établi que c'est surtout dans la substance blanche qu'on l'observe et qu'il porte à l'origine sur les éléments de l'oligodendrogliose. Ce processus détermine l'apparition dans le cytoplasme cellulaire, au voisinage des vaisseaux primitivement, de sphérules qui, d'abord minces, deviennent volumineuses, basophiles avec les colorants usuels, méta-chromatiques avec des couleurs d'aniline. Elles prennent électivement les colorants du mucus : mucicarmin et muchématéine.

Peu à peu la totalité du cytoplasme dégénère. Le noyau entre en caryorexie, en picnose, ou en caryolyse, et il résulte de cette influence la production d'un foyer mucocytaire fréquemment centré par un vaisseau, à contours polycycliques, contenant des vestiges nucléaires.

Ces foyers, ces nappes muqueuses vont être drainées vers les espaces sous-arachnoïdiens ou les lacs ventriculaires, soit par cheminement le long des gaines péri-vasculaires, soit après déblaiement par des macrophages.

Le drainage sous-arachnoïdien des produits muqueux de dégénération, permet de retrouver, dans certains cas, la mucine dans le liquide céphalo-rachidien des déments précoces (HUGUES).

Celle-ci peut se retrouver très simplement au lit du malade, avec l'acide citrique sirupeux, qui, mis au contact du liquide céphalo-rachidien, présente, au niveau des zones de séparation des deux liquides, un

disque opalescent, si la réaction est positive. Cette réaction, peu spécifique, exige l'intégrité des éléments leucocytaires du liquide céphalo-rachidien, d'où l'indication absolue d'opérer sur liquide céphalo-rachidien fraîchement prélevé.

Dans ces conditions, le Professeur PAGÈS a obtenu cinq réactions positives sur 26 liquides céphalo-rachidiens de déments précoces.

D'autres auteurs signalent également la réalité de ce processus dégénératif chez les déments précoces.

TRÉTIAKOFF et PACHECO SILVA, chez un dément précoce, ayant présenté un syndrome cérébelleux, ont observé des images histologiques qu'ils rapprochent des lésions expérimentales, réalisées par BUSCAÏNO ; DIDE et GUIRAUD mentionnent formellement l'existence de la dégénérescence muqueuse, chez les déments précoces, et la possibilité de retrouver la mucine dans les liquides céphalo-rachidiens. Et par ailleurs GUIRAUD a publié une observation anatomo-clinique des plus démonstratives.

Quel lien peut-il exister entre la dégénérescence muqueuse du système nerveux des déments précoces et l'atrophie neuro-épithiciale du cortex, à prédominance frontale, atrophie portant spécialement sur les grandes cellules pyramidales, atrophie qui, depuis les travaux de KLIPPEL, de LHERMITTE, de MALLET, est considérée comme l'élément capital de l'anatomie pathologique de la démence précoce.

Nous pensons que les deux ordres de faits ne sont pas indépendants. L'oligodendrogliose, située le long des fibres de la substance blanche, entraîne, par la dégénération mucocytaire, des altérations des conducteurs voisins : raréfaction ou épaississement des gâines myéliniques, atrophie des fibres nerveuses.

Notre Maître, le Professeur PAGÈS a fréquemment constaté, dans le laboratoire du Professeur GRYNFELT, ces altérations, altérations siégeant au voisinage ou dans l'intérieur des foyers de dégénérescence mycocytaire et, avec PÉLISSIER, il pense « qu'on est en droit de se demander si certains phénomènes dégénératifs observés dans les cellules de la substance grise et, en particulier, du corps strié, ne sont pas les résultats d'atrophies ganglionnaires, consécutives aux altérations de leur axone. »

Cette conception, en accord avec des faits d'histopathologie nerveuse incontestables, s'harmonise avec l'atrophie des cellules d'origine d'un nerf rachidien, après section de ce nerf.

Par conséquent, la dégénérescence muqueuse du système nerveux peut fort bien être considérée comme responsable des lésions classiques d'atrophie neuro-épithéliale. Quant à la conception de VON MONAKOW, qui considère les lésions des plexus choroïdes comme fondamentales, elle va d'autant moins à l'encontre d'une étiologie dégénératrice, que, sur les coupes présentées par VON MONAKOW, lors de son passage à Montpellier, il existait, à côté des lésions des plexus choroïdes, d'incontestables images de dégénérescence muqueuse.

Ainsi donc, ce n'est pas sans raisons que nous croyons que la dégénérescence muqueuse du système nerveux est la lésion histologique fondamentale de la démence précoce.

Cette dégénérescence de la glie interfasciculaire est peut-être susceptible de conditionner les troubles de conduction de l'influx nerveux qui, s'il faut en croire le schéma proposé par LÉVY-VALENSI, seraient à la base de la dislocation intra-psychique fondamentale.

Des modifications chronaxiques comparables à celles que CLAUDE et BOURGUIGNON ont mises en évidence chez un dément précoce, à propos d'un signe de Babinski transitoire, modifications qui seraient créées par la dégénération muqueuse, pourraient être interprétées comme capables d'entraîner des erreurs d'aiguillage de l'influx nerveux.

Cette coexistence de signe de Babinski transitoire et de dégénérescence muqueuse est peut-être plus qu'une simple coïncidence, et nous rappelons que nos maîtres EUZIERE et PAGÈS, étudiant la variabilité des réflexes au cours de l'encéphalite épidémique, notent chez leurs malades un phénomène de Babinski transitoire.

Or, on sait la fréquence avec laquelle l'encéphalite fait de la dégénérescence muqueuse.

Il nous semble donc que ce serait interpréter les faits sans les déformer que d'imaginer que la dégénérescence muqueuse entraînerait des variations de la chronaxie, génératrices de troubles de conduction de l'influx nerveux. Et BOURGUIGNON insiste, à juste titre, sur les modifications de la chronaxie vestibulaire dans certains troubles mentaux, en particulier dans la démence précoce.

C. — TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA SPHERE VEGETATIVE

Les troubles de la sphère végétative sont extrêmement fréquents. Ils semblent être transitoires, tout au moins au début, car, plus tard, la persistance du fléchissement végétatif, peut entraîner des fléchissements fonctionnels définitifs.

Le métabolisme basal paraît diminué et la température des malades est souvent au-dessous de la normale, mais sujette à des poussées fébriles parfois paradoxales (LEWIS C. BRUCE). Des phases d'extrême dénutrition alternent parfois avec des poussées d'obésité, que les vieux auteurs considéraient comme un indice de chronicité.

Le métabolisme général, notamment le bilan du phosphore, de la lécithine et des graisses, a été étudié par PIGHINI et STATUTI, par NIZZI.

Les sécrétions subissent d'amples variations. Le déséquilibre glandulaire semble général, et peut aboutir à l'insuffisance.

La sécrétion rénale a été explorée par d'ORMÉA, MAGGIOTO, TRUELLE, etc... Généralement retardée, elle se ferait, selon le mode polycyclique discontinu.

La respiration a un rythme perturbé. Elle présente des arrêts, des inspirations brutales. L'amplitude respiratoire, diminuée, aboutirait à une insuffisance fonctionnelle.

On a pu mettre en évidence des dysfonctionnements endocriniens, surtout du côté des gonades et de la thyroïde. Ces troubles hormonaux auraient, pour certains auteurs, une importance étiologique, et, de fait, leur thérapeutique entraîne parfois des améliorations psychiques nettes.

Leur caractère essentiel serait l'instabilité sécrétoire.

Les troubles vaso-moteurs, également transitoires, consistent en des alternatives de vaso-constriction et de vaso-dilatation. Ils ont été constatés à l'ophtalmoscope, par DIDE et ASSICOT, BELIN, BAYARD HOLMÈS, etc.

L'instabilité cardiaque est très fréquente.

L'adipose symétrique douloureuse n'est pas rare (ROGUES DE FURSAC et Mlle PASCAL).

La cyanose et le refroidissement des extrémités peuvent créer un syndrome de Raynaud. Les engelures graves, l'érythème pellagroïde sont relativement fréquents.

Le pseudo-œdème (DIDE) symétrique, élastique, siégeant au dos du pied, ne gardant pas le godet, apparaît par périodes, ne semble lié à aucune affection cardiaque, hépatique ou rénale, et résiste, en partie, à toute thérapeutique, même à l'alitement.

Les réflexes se modifient (PIQUEMAL), parfois passagèrement. L'extension du gros orteil, provoquée ou spontanée, existe temporairement.

Le syndrome réflexe vago-sympathique présente des oscillations transitoires. Le réflexe oculo-cardiaque est essentiellement variable, inversé pour TRUELLE et Mlle BOUDERLIQUE. TINEL et SANTENOISE signalent une hypo-excitabilité, pharmacodynamique à l'atropine, à l'éserine, à l'adrénaline.

L'étude biologique des humeurs des déments précoces a été faite par de nombreux auteurs, en particulier par DIDE et CHENAIS, par COURTOIS, par RAVAUT et LAIGNEL-LAVASTINE, par CLAUDE et TARGOWLA, etc... Ces recherches soulignent le déséquilibre du métabolisme.

Les urines des déments précoces renfermeraient de l'histamine (BUSCAÏNO). Leur quantité est souvent diminuée. La densité est augmentée.

L'urée serait nettement diminuée. Les phosphates seraient normaux. Les chlorures seraient augmentés. Enfin, l'albuminurie et l'urobilinurie seraient peu fréquentes.

Le sang, étudié par DIDE et CHENAIS, par LHERMITTE et CAMUS, par LEWIS C. BRUCE et PEEBLES, par SANDRI, par PURDUM et WELLS, présente des perturbations incontestables, mais sujettes à des variations. Cependant, au début, l'altération sanguine, réalisée surtout par l'anémie et la polynucléose, attesterait l'intoxication de l'organisme.

Quant au liquide céphalo-rachidien, souvent hypertendu, il présente parfois de l'hyperalbuminose, de la mucine, de l'hyperglycorachie, de l'hyperleucocytose. Il précipite fréquemment entre ces tubes 5 et 10 du benjoin colloïdal et présente quelques Pandy et Weichbrodt positifs.

D. — EXPERIMENTATION

Des recherches expérimentales ont montré la nature organique de certaines manifestations schizophréniques, en particulier de la catatonie. C'est ainsi que BARUK et DE JONG, reprenant les expériences de SCHALTENBRAND, ont créé chez l'animal intoxiqué par la bulbo-capnine, le syndrome catatonique, avec ses particularités : stupeur, catalepsie, négativisme, phénomènes d'hyperkinésie, troubles vaso-moteurs et végétatifs, comportement psychique.

Il faut dire, cependant, que tous les auteurs n'ont pas admis l'assimilation de ces résultats expérimentaux.

taux à la catatonie humaine et que DIVRY, en particulier, a fait d'expresses réserves. Néanmoins, actuellement, la très grande majorité des auteurs admettent l'authenticité du syndrome catatonique expérimental.

BARUK et DE JONG ont fait appel à un processus surtout cortical, se basant sur les recherches anatomiques de DONNAGIO, qui a trouvé des lésions frontales chez les animaux intoxiqués.

Mais SCHALTENBRAND a obtenu la catatonie expérimentale chez un chat privé de corticalité depuis cinq-mois. Le mécanisme intime de l'intoxication n'est pas encore complètement élucidé ; cependant, il semble bien que celle-ci ne se manifeste, par des signes de la série catatonique, que chez des animaux à néo-cortex.

Néanmoins, FERNANDEZ et FERREIRA auraient obtenus chez le poisson, animal sans néopallium, un syndrome d'akinésie, de passivité et de catalepsie.

La bulbo-capnine le créerait facilement. Mais des excitations mécaniques intenses pourraient aussi le faire apparaître transitoirement.

Tout récemment, RIBEIRO DO VALE a obtenu, en intoxiquant l'animal avec la cumarine (extrait fluide de la fève tonka), des syndromes catatoniques très analogues à ceux signalés par BARUK et de JONG.

Ayant montré l'origine toxique de la catatonie, BARUK s'est adressé à des toxines bacillaires fréquemment incriminées dans la genèse de la démence précoce.

Avec ALBANE et BIDERMAN, il a réussi à réaliser chez le cobaye allergique, une catatonie en rapport avec une méningite tuberculeuse expérimentale.

Mais, écrit-il, « la complexité du problème de la tuberculose nerveuse, l'incertitude qui entoure la ques-

tion des toxines tuberculeuses, rend encore, dans ce domaine, l'expérimentation très difficile, c'est pourquoi je me suis adressé ensuite à la colibacillose ».

Avec la neurotoxine colibacillaire, isolée par VINCENT, en employant des doses atténuées et uniquement la voie sous-cutanée, afin de réaliser l'intoxication modérée nécessaire à l'obtention du syndrome.

BARUK a observé chez le chat, le pigeon et le cobaye, une catatonie expérimentale indiscutable. Il conclut que, nette chez le chat et quelques autres mammifères, cette catatonie est plus imparfaite chez les oiseaux, et que chez les autres vertébrés, on ne peut plus parler de catalepsie ni de catatonie, mais seulement d'engourdissement.

Il oppose l'action de la bulbocapnine, poison tétanisant, provoquant des décharges musculaires, à celle de la neurotoxine colibacillaire, qui agirait par une « action somnolente spéciale », et, selon, lui, le sommeil cataleptique et l'onirisme, vérifiés expérimentalement chez l'animal, seraient susceptibles d'expliquer la catatonie humaine, qui prend ainsi la valeur d'un syndrome toxique.

L'intérêt de ces expériences se double des succès thérapeutiques qu'elles comportent et qui ont été signalés par le Professeur VINCENT à l'Académie des Sciences.

BUSCAÏNO et ses collaborateurs ont reproduit la catatonie chez l'homme intoxiqué par la bulbocapnine ou par le somnifène. Il conclut, dans un article paru dans le livre jubilaire du Professeur MARINESCO :

« De cette exposition, résulte que la bulbocapnine agissant sur l'homme, provoque l'apparition, non seulement de la catalepsie, mais même d'un ensemble d'autres variations biologiques : augmentation des ré-

flexes locaux de posture, diminution du Ca, du K, du P, du Cl du sérum sanguin, hydrémie, hypochlorurie, diminution de l'intensité de la ventilation pulmonaire, apparition des oscillations du tonus des muscles respiratoires, respirations périodiques, diminution du métabolisme de base ; ces perturbations existant presque toutes dans le syndrome catatonique des déments précoces ».

La conclusion de ces divers aspects du problème semble être en faveur d'un processus toxique ou toxi-infectieux, entraînant une sorte de désengrènement entre le système de la vie végétative, sphère des instincts de MOURGUE et MONAKOW, et le système de la vie de relation, sphère de l'orientation et de la causalité des mêmes auteurs.

Pour préciser, dans la mesure du possible, la nature de ce processus toxique ou toxi-infectieux, et son mode d'action, nous allons, dans le chapitre suivant, examiner les rapports entre la démence précoce et la tuberculose, rapports qui, du fait de la fréquence et des recherches qui y ont été consacrées, nous paraissent les plus riches d'enseignement.

CHAPITRE III

RAPPORTS ENTRE LA DEMENCE PRECOCE ET LA TUBERCULOSE

A. — CE QUE MONTRE LA CLINIQUE

Depuis longtemps, la clinique avait donné à de nombreux auteurs, des arguments solides en faveur de l'étiologie tuberculeuse de la démence précoce.

KIERNAN, en 1877, montrait déjà la fréquence avec laquelle la tuberculose frappe les déments précoces catatoniques.

Après lui, d'autres auteurs, parmi lesquels il convient de citer DIDE et ANGLADE, ont insisté sur l'importance des antécédents bacillaires héréditaires ou personnels et sur la fréquence des lésions tuberculeuses concomitantes chez les déments précoces.

Les observations cliniques récentes ont insisté sur deux points particuliers, qui donnent à la tuberculose pulmonaire banale des déments précoces, un caractère assez spécial.

D'une part, les lésions de tuberculose banale que présentent si fréquemment les déments précoces, sont stagnantes, d'évolution lente, abortives ou cicatricielles, et ceci est d'autant plus remarquable, que les malades vivent dans des conditions hygiéniques très favorables à l'évolution d'une tuberculose banale. BARUK a apporté, tout dernièrement, des statistiques : sur 82 cas de tuberculose pulmonaire chez des déments précoces, soixante cas ressortissent à la forme abortive (soit 73 %), dix-sept cas à la forme fibreuse (soit 20 %), cinq cas seulement à la forme fibro-caséuse.

Cet auteur n'a jamais observé de tuberculose caséuse chez ces malades.

D'autre part, et CLAUDE et BARUK ont bien fait remarquer cette particularité, digne d'intérêt, il existe un balancement très curieux entre l'évolution de la tuberculose banale, si elle se produit, et les signes psychosiques, l'état mental s'améliorant lors de la poussée bacillaire évolutive et inversement. Tout récemment, BARUK, SAUVAGE et ALBANE ont publié un cas particulièrement instructif, où les troubles mentaux guérissent, après une coxalgie et une polysérite tuberculeuse.

B. — RESULTATS EXPERIMENTAUX

Poursuivies parallèlement à ces études cliniques, les recherches expérimentales ont apporté des résultats qu'il est intéressant de souligner.

Ces recherches ont eu deux objectifs. Elles ont essayé de mettre directement en évidence, chez les déments précoces, le virus tuberculeux, sous sa forme filtrable notamment. Elles ont tenté d'établir indi-

rectement l'action du virus tuberculeux sur l'organisme du dément précoce.

a) En avril 1931, MM. TOULOUSE, VALTIS, SCHIFF et VAN DEINSE réussissaient à mettre en évidence, dans le liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce, après des passages en série chez le cobaye, un germe acido-alcoololo résistant qui, sur milieu de Lowenstein, fournit des cultures typiques.

Cependant, ces expériences, reprises par TOULOUSE et par d'autres auteurs, ne donnèrent pas toujours des résultats positifs. Nous-même, en 1931, avec DIACONO, dans le Laboratoire de Pathologie expérimentale, avons vainement inoculé trois cobayes avec du liquide céphalo-rachidien de déments précoces confirmés, choisis dans le service du Professeur EUZIÈRE. Les autopsies, même après passage en série, furent négatives.

Par ailleurs, MM. D'HOLLANDER et ROUVROY, ayant inoculé du liquide céphalo-rachidien de dément précoce, au cobaye, ont pu faire des constatations intéressantes. Ils n'ont pas observé de lésions de tuberculose classique, pas plus qu'ils n'ont trouvé régulièrement de bacille de Koch. Par contre, en se basant sur l'étude histologique des organes des cobayes inoculés, les auteurs conclurent à la nature tuberculeuse des lésions obtenues. Celles-ci sont surtout pulmonaires. Elles sont polymorphes : alvéolite exsudative, nodules lymphoïdes, exceptionnellement, lésions nodulaires du type folliculaire.

Les auteurs soulignent l'analogie de ces lésions avec celles décrites dans certaines granulies par BEZANÇON et DELARUE. De cette similitude, les auteurs concluent à l'identité de nature.

Or, ces lésions ont été obtenues dans onze inoculations sur douze pratiquées. Le sang des déments précoces, dont le liquide céphalo-rachidien avait servi aux inoculations, a été examiné à la même époque par LOWENSTEIN, qui a décélé une bacillémie dans 30 pour 100 des cas. Cette bacillémie a paru si abondante à LOWENSTEIN, qu'il a affirmé que, dans quelques cas heureux, on pouvait la mettre en évidence par une simple coloration de ZIEHL du sédiment.

Dans le même ordre de recherches, M. PUCA a obtenu des constatations analogues. Inoculé dans les ganglions lymphatiques cervicaux, suivant la méthode de NINNI avec du liquide céphalo-rachidien de déments précoces, le cobaye, huit fois sur quarante-sept cas, a permis d'obtenir le germe tuberculeux. Les inoculations intra-péritonéales, après préparation, avec le phosphate de calcium, suivant la méthode de VAN DEINSE, ont donné trois cas positifs sur sept.

Les contre-épreuves, répétées sur plusieurs mois, ont donné au même auteur des résultats superposables.

Enfin, M. PUCA, étudiant la déviation du complément avec le sérum non chauffé et l'antigène de Nègre et Boquet, a obtenu sept cas positifs sur 87 sérums de déments précoces.

MM BARUK, BIDERMAN et ALBANE ont cherché à produire, chez le cobaye allergique, un véritable phénomène de Koch, consécutif à l'injection de liquide céphalo-rachidien de déments précoces.

Dans un certain nombre de cas, le cobaye, rendu allergique par une primo-infection atténuée, a présenté, à la suite de l'injection de liquide céphalo-rachidien de déments précoces, des ulcérations ayant leur siège au point d'inoculation. Dans d'autres cas,

les auteurs ont obtenu des réactions nerveuses et générales complexes, au premier rang desquelles il faut signaler des phénomènes cataleptiques transitoires.

Enfin, MM. X. et P. ABÉLY et COULÉON, ont essayé d'obtenir chez le cobaye primo-tuberculisé, le phénomène de Koch avec du sang ou du liquide céphalo-rachidien de dément précoce.

L'injection de sang au cobaye allergique a déterminé, dans 50 pour 100 des cas, la formation d'une ulcération semblable au chancre tuberculeux.

L'injection du liquide céphalo-rachidien n'a rien donné à ces auteurs.

b) Dans un autre ordre d'idées, on a cherché à mettre en évidence, les modifications de nature bacillaire, que la démence précoce imprime à l'organisme. C'est ainsi qu'à l'étude, l'allergie des déments précoces apparaît manifeste. Les cuti-réactions à la tuberculine brute et diluée, pratiquées chez ces malades, présentent une intensité et une durée vraiment anormales.

c) Ces expériences, si intéressantes soient-elles, n'autorisent aucune conclusion ferme. Il faut tenir compte des causes d'erreur, en particulier de celles qui tiennent à la présence dans le sang de bacilles acido-alcoolo-résistants saprophytes, et qui ont été soulignées par SAENZ à la Société de Biologie.

Par ailleurs, les cas positifs ne permettent que d'affirmer une chose : à savoir que le dément précoce présente un milieu humoral tuberculisé. De ce fait, on ne peut tirer l'affirmation certaine, qu'il existe une relation de cause à effet entre le germe tuberculeux et la psychose, autrement dit que la démence précoce soit une psychopathie créée de toutes pièces par l'action pathogène du bacille de Koch ou du virus filtrant tuberculeux sur l'organisme.

Et, tout récemment, BALDI communiquait, à la Société de Biologie, le résultat de ses recherches, où il concluait que, ni l'étude des cutis-réactions, ni celle de la déviation du complément ne pouvait permettre d'affirmer que la démence précoce soit une psychopathie tuberculeuse.

Par ailleurs, TARGOWLA nie la constance et le caractère spécifique de l'amélioration survenant au cours d'une poussée évolutive bacillaire. Pour lui, toute infection intercurrente serait susceptible d'agir dans le même sens.

Enfin, TARGOWLA a aussi contesté le caractère hyperallergique vrai des cutis-réactions intenses, obtenues chez le dément précoce. Il croit qu'il s'agit de manifestations pseudo hyperallergiques, et il souligne le fait qu'il a obtenu des réactions intenses et persistantes dans des cutis pratiquées avec du sérum de cheval. Cette exaltation des cuti-réactions, spécifiques ou non, serait, pour cet auteur, du même ordre que le phénomène de la boule d'œdème qu'il a décrit avec A. LAMACHE.

C. — NOTRE MANIERE D'ENVISAGER LE PROBLEME

Cependant, de ces travaux, deux séries de faits sont à retenir, comme susceptibles, par l'interprétation qu'ils permettent, d'apporter au débat quelque clarté.

C'est d'abord, l'antagonisme que la clinique semble établir entre la démence précoce et la tuberculose banale, antagonisme particulièrement manifeste lors de la poussée évolutive pulmonaire, souvent génératrice d'amélioration psychique, antagonisme souligné par

ARNOULD qui, s'appuyant sur des statistiques serrées, a récemment écrit : « les groupes juifs offrent donc à la fois une remarquable résistance au développement de la tuberculose et une remarquable disposition à la démence précoce ou schizophrénie. C'est là un fait bien contradictoire de l'idée d'un rapport spécialement étroit entre les deux maladies, et qui ne saurait s'accorder avec l'hypothèse de leur communauté d'origine ».

Par ailleurs, un autre fait attire l'attention : la détection, chez les déments précoces, dans un assez grand nombre de cas, soit du virus tuberculeux sous une forme quelconque, soit de propriétés humorales, témoignant de la présence chez le dément précoce du virus tuberculeux.

Une théorie ne peut être tenue pour valable que si elle rend compte de ces faits positifs et si elle ne heurte pas les données précédemment développées sur la démence précoce en général.

C'est ce que nous allons essayer de tenter.

CHAPITRE IV

CONCEPTION PERSONNELLE SUR LE ROLE DU VIRUS TUBERCULEUX EN PATHOLOGIE GENERALE

Les statistiques les plus sérieuses et, par conséquent, les plus dignes de foi, établissent que, dans nos régions tout au moins, la presque totalité des êtres humains présentent, à partir d'un certain âge, la propriété de réagir par une poussée congestive violente à la pénétration dans leur organisme de poison tuberculeux.

Les cutis et intra-dermo-réactions, le phénomène de Koch, représentent autant de manières de mettre en évidence cette particularité qui signe l'état allergique du sujet. Il est évident, à priori, qu'un phénomène qui se révèle avec cette fréquence, on pourrait dire cette constance, puisque, suivant des chiffres pro-

duits par CALMETTE, 97 pour 100 des sujets sont en état d'allergie, doit avoir une très grande importance. Et si l'on comprend que, depuis la mise en valeur de la notion d'allergie par VON PIRQUET, l'on se soit attaché de divers côtés à préciser la signification biologique du phénomène. Parmi les données positives que ces recherches ont établies, nous retiendrons les deux faits suivants :

1. La constatation d'un état allergique implique la présence dans l'organisme considéré de bacilles tuberculeux à l'état de virulence, ce qui ne signifie nullement que l'individu exploré soit un tuberculeux clinique.

On sait, en effet, que l'injection de toxines tuberculeuses ou de bacilles tués est incapable de conférer une allergie durable.

2. L'allergie joue un rôle dans l'immunité et représente, suivant l'expression imagée et exacte d'Auguste LUMIÈRE, l'immunité de refus.

Mais elle ne représente qu'une partie de l'immunité et, comme le formule Jules BORDET, dans un rapport récent : « Elle n'est pas toute l'immunité, sans doute n'est elle même pas le support de toute l'immunité acquise ».

La simple constatation de cutis ou d'intra-réactions positives chez les tuberculeux avérés, jusqu'à un stade voisin de la cachexie terminale, suffit à établir le rôle partiel que joue dans l'immunité, l'allergie tuberculinique.

Ces quelques données, si sommaires qu'elles puissent paraître, sont néanmoins extrêmement riches d'enseignement. Elles nous montrent, en effet, tout d'abord, que tout être humain, dans nos pays, et à par-

tir d'un certain âge, qu'il soit cliniquement tuberculeux ou non, héberge néanmoins le bacille de Koch.

En d'autres termes, que l'humanité contemporaine, dans un pays de civilisation européenne, tout au moins, se compose de deux grands groupes : ceux qui sont plus ou moins profondément victimes du bacille de Koch, et ceux qui vivent en symbiose avec le bacille de Koch.

Force nous est d'admettre que ce qui fait la différence entre ces deux groupes, c'est un terrain particulier, qui offre, dans un cas, un milieu de culture favorable au bacille tuberculeux, et qui, dans l'autre, s'oppose au développement de ce bacille, lequel se trouve, dès lors, cantonné dans l'économie, sans y développer de lésions tuberculeuses cliniquement évidentes.

Ce terrain, apte ou défavorable au développement du bacille, se résume, en définitive, en des propriétés physico-chimiques particulières des humeurs, dont l'allergie représente une variété, une variété essentiellement physique. Mais, puisque ce facteur n'est précisément qu'une partie de l'immunité anti-tuberculeuse, il est logique, comme le soulignait récemment notre distingué confrère, le docteur Albert WEIL, de Béziers, de soupçonner l'intervention de facteurs chimiques ayant la valeur d'éléments de résistance à l'endroit du bacille de Koch.

Supposons le problème résolu. Il n'est pas malaisé de concevoir que l'intervention de ce facteur chimique et des propriétés physico-chimiques qu'il soutend, peut s'exercer de diverses manières.

Dans une première série de cas, cette intervention sera efficace, c'est-à-dire qu'elle se montrera exactement proportionnée à l'agression tuberculeuse, et que

celle-ci, définitivement jugulée, pour employer notre langage anthropomorphique banal, aucune traduction clinique ne se manifestera. Il ne restera de cette atteinte aucun désordre résiduel autre que l'allergie.

Mais on peut, tout aussi bien, se représenter que la réponse de l'organisme à l'agression tuberculeuse puisse dépasser la mesure et que, entre autres choses, les processus chimiques de défense, une fois le bacille de Koch mis hors de cause, puissent devenir le point de départ d'une véritable intoxication, dont les rapports incontestables avec l'agression tuberculeuse n'apparaîtront pas d'une manière absolument manifeste.

Dans une troisième série de faits, l'intervention des facteurs chimiques de défense peut être effective, suffisante à tenir en respect le bacille de Koch, mais incapable, cependant, de le mettre assez rapidement hors de cause. Le bacille de Koch étant un organisme vivant, est capable, lui aussi, d'adaptation, et s'il ne trouve pas, dans les conditions du milieu, des éléments suffisants pour y proliférer sous la forme habituelle de bacille acido-résistant, générateur de lésions folliculaires, il peut s'y développer sous un aspect morphologique différent et avec des aptitudes pathogènes modifiées.

Aussi nous nous croyons autorisés à admettre qu'à côté des affections proprement tuberculeuses, c'est-à-dire dues à l'action du virus tuberculeux sous sa forme de bacille de Koch, il existe des affections paratuberculeuses, c'est-à-dire représentées par une exagération des processus biologiques de défense et enfin des affections métatuberculeuses, qui relèvent, celles-ci, du virus tuberculeux, intervenant sous une forme distincte de la forme bacillaire classique.

Les considérations que nous avons précédemment développées, au sujet des rapports entre la tuberculose et la démence précoce, nous ont incité à nous demander si, précisément, cette dernière affection ne doit pas être considérée comme une affection paratuberculeuse.

Nous allons examiner, dans les lignes qui vont suivre, ce qu'il convient de penser de cette hypothèse de travail.

CHAPITRE V

LA DEMENCE PRECOCE CONSIDEREE COMME UN SYNDROME PARATUBERCULEUX

La définition même, que nous avons donnée, de la paratuberculose, implique que la démence précoce, si elle doit vraiment être rangée sous cette rubrique, est le résultat d'une intoxication par une substance chimique, ayant la valeur d'un facteur de résistance au bacille de Koch.

Comment allons-nous dégager la nature de ce facteur ?

Il est incontestable qu'il ne faut pas s'attendre à trouver un facteur unique s'opposant, par ses caractères chimiques, au développement du bacille de Koch.

Ce serait, à priori, en opposition avec les lois de la biologie générale, qui établissent qu'une maladie,

quelle qu'elle soit, entraîne des retentissements toujours généraux et, entre autres choses, des modifications du métabolisme, qui intéressent directement ou indirectement tous les constituants des humeurs. Cependant, les considérations d'ordre anatomo-pathologique que nous avons développées dans notre étude biologique de la démence précoce en général, nous permettent de fixer, d'une manière plus spéciale, notre attention sur certains principes qui tirent leur origine des transformations des glucides. Nous avons, en effet, insisté sur la valeur qui s'attache, pour nous, à la dégénérescence muqueuse de la névroglie, et ceci restreint le cercle de nos investigations.

Nous avons à tenir compte, tout d'abord, de ce fait que le facteur, à la recherche duquel nous nous attachons, doit, d'une part, prendre son origine dans l'économie elle-même, qu'il doit, par ailleurs, posséder la propriété de développer la dégénérescence muqueuse de la névroglie et enfin être capable d'exercer une action empêchante sur le développement du bacille de Koch.

Ces diverses particularités nous autorisent à retenir comme plus spécialement dignes d'attention, deux substances, chimiquement définies, l'une étant représentée par l'acide formique, l'autre étant représentée par l'histamine.

Les raisons qui orientent vers l'une ou l'autre de ces substances sont essentiellement représentées par la propriété qu'elles possèdent, l'une et l'autre, de faire apparaître expérimentalement la dégénérescence muqueuse de la névroglie. Ceci a été établi par BUSCAÏNO, qui a indiqué la possibilité d'obtenir, au moyen de l'une ou l'autre de ces substances, les zones de désintégration en grappes. Les travaux du Professeur

GRYNFELTT et de ses élèves, en particulier de Mlle SIMON, ont permis d'identifier ces zones de désintégration de BUSCAÏNO aux foyers mucocytaires, de GRYNFELTT, d'une part, et, par ailleurs, de confirmer qu'à l'aide de l'histamine ou de l'acide formique, on peut faire apparaître dans les centres nerveux de l'animal, les lésions caractéristiques de la dégénérescence muqueuse.

BUSCAÏNO même aurait, par une réaction à vrai dire discutable quant à sa valeur (Nous citons ici l'opinion du regretté Professeur DERRIEN), caractérisé la présence d'histamine dans les urines de certains malades, notamment de déments précoces. Et il serait tenté de faire jouer un rôle à l'histamine, dans la genèse de l'affection.

Nous ne croyons pas, à vrai dire, pouvoir retenir comme plausible, une telle interprétation. En effet, en outre des réserves qu'impose le peu de valeur spécifique de la réaction de BUSCAÏNO, il y a un très gros argument à faire, au nom de la clinique, à une telle conception : c'est la régression des symptômes psychosiques chez un dément précoce, en poussée évolutive de tuberculose pulmonaire. On sait, en effet, que les lésions tuberculeuses, par les processus de destructions cellulaires dont elles sont le siège, libèrent entre autres principes, de l'histamine.

Il serait donc logique, dans l'hypothèse où l'histamine serait à l'origine du processus anatomique qui sous-tend la démence précoce, d'observer des aggravations psychosiques lors des poussées évolutives de tuberculose. Or, c'est l'inverse qui se produit. Nous en arrivons donc à retenir, comme ayant l'action la plus vraisemblable, l'acide formique. Encore conviendrait-il d'établir que l'acide formique, en outre de sa

propriété de faire apparaître la dégénérescence muqueuse, possède le pouvoir de s'opposer au développement de lésions tuberculeuses. Ici, la biologie générale va nous permettre de mettre en valeur certaines données qui ne manquent pas de prix. On connaît, depuis les recherches remarquables de METCHNIKOFF et de MÉTALNIKOV, la curieuse propriété que possèdent les insectes, et spécialement les chenilles, de se montrer doués, à l'égard du bacille tuberculeux, d'une immunité tout à fait remarquable. Ces constatations de METCHNIKOFF et MÉTALNIKOV, ont été confirmées de divers côtés et, tout récemment encore, par le Professeur HOLLANDE, dans une série de recherches publiées dans la thèse de son élève, Mlle GÉLY.

Or, si le fait lui-même de l'immunité naturelle des insectes est incontestable et incontesté, la raison de cette immunité reste encore à découvrir. Mlle GÉLY, n'ayant pu mettre en évidence d'anticorps dans le sang des chenilles vaccinées, ni isoler du suc des insectes des substances agissant « in vitro » sur le bacille de Koch, conclut que « les toxines du bacille tuberculeux (exo et endo-toxines), sont sans action sur l'insecte et que de là résulte toute l'immunité anti-tuberculeuse propre à l'insecte ».

Cette interprétation ne paraît pas extrêmement satisfaisante et nous nous sommes demandés si l'acide formique, qui existe chez certains insectes (fourmis rouges, chenilles velues, surtout chenille du Bombyx Processionea), n'intervenait pas précisément dans le mécanisme de cette immunité anti-tuberculeuse de l'insecte. Et nous nous sommes posés la question de savoir si cet acide formique n'est pas capable de développer dans le corps de l'animal des actions identiques à celles que Vincent a signalées en nous révélant

la notion de cryptotoxine. Ce savant a montré, en effet, que l'addition, en proportion définie, de certaines substances, dont divers acides, les savons, fait perdre toute toxicité au produit toxique étudié, tout en lui conservant son pouvoir vaccinant. Les mêmes principes chimiques se montrent doués des mêmes propriétés, à l'égard de certains germes. Nous avons d'ailleurs à remarquer que, si l'étude de l'acide formique comme agent d'immunité anti-tuberculeuse n'a pas encore été faite, à notre connaissance tout au moins, des recherches permettent de considérer que l'intoxication par l'acide formique développe la production de manifestations somatiques, qui plaident en faveur de cette interprétation, puisque l'élément majeur du tableau clinique consiste en manifestations de sclérose à prédominance articulaire, aponévrotique. Or, ce sont là des symptômes de la série arthritique, des manifestations de cette « diathèse précipitante », selon l'expression de LOEPER, qui est un terrain éminemment défavorable à l'évolution des lésions tuberculeuses et tout à fait propice, au contraire, à la limitation et à l'enkystement des lésions.

Au surplus, il est tout à fait vraisemblable que, dans certaines circonstances tout au moins, l'acide formique peut prendre naissance dans l'économie humaine. ACHARD, dans ses études sur les troubles nutritifs, le mentionne comme un stade possible du métabolisme des glucides. Ces éléments théoriques semblent constituer un faisceau de présomption suffisant, pour orienter nos recherches, en vue de préciser le bien fondé de notre hypothèse.

Mais une objection se présente immédiatement à l'esprit, que nous avons à lever avant de passer à l'expérimentation. Comment expliquer que, si l'acide formique a vraiment la valeur que nous lui prêtons, à

titre d'hypothèse, dans l'apparition de la démence précoce, on observe une régression des troubles psychiques chez les déments précoces en poussée évolutive ? A vrai dire, on pourrait considérer que l'excès d'acide formique se trouve, en quelque sorte neutralisé, par les principes tuberculiniques, résorbés à partir des foyers tuberculeux. L'explication ne paraît pas cependant satisfaisante, car, si le bacille tuberculeux maintenu inoffensif, a pu récupérer son activité pathogène, c'est que ces défenses, représentées, dans notre cas particulier, par l'acide formique précisément, n'ont pas été suffisantes. Cette déficience de la défense formique n'est certainement pas tout ; il faut admettre aussi d'autres interventions et, notamment, supposer que les lésions, en l'espèce la dégénérescence mucocytaire, sont assez peu avancées pour ne pas être irréversibles, et admettre également des actions susceptibles de faire régresser les lésions.

Et c'est là, précisément, que nous ferons intervenir l'histamine, dont nous avons précédemment souligné la propriété de faire apparaître la dégénérescence muqueuse dans les centres nerveux. Comment ? Par un mécanisme identique à celui que BILLARD fait intervenir dans la phylaxie. BILLARD a montré, en effet, que, pour mettre le système nerveux à l'abri d'une action neuro-toxique, on peut faire agir, avant ce principe neuro-toxique, une substance ayant les mêmes propriétés biologiques, le même neuro-tropisme. Et il a montré aussi qu'on peut établir toute une gamme de substances neuro-toxiques, à tropisme nerveux de valeur progressivement décroissantes, le neuro-tropisme étant défini par la lipo-solubilité, susceptibles d'exercer, les unes à l'égard des autres, une action phylactique.

Il est juste de reconnaître que les travaux de BILLARD et les conclusions qu'ils apportent, visent la neuro-protection, mais il y a d'excellentes raisons d'admettre que ces conclusions sont valables, avec certaines réserves, sur le plan de la thérapeutique curatrice. Or l'histamine, comme l'acide formique, lèse le système nerveux, en produisant à son niveau les altérations névrogliques mucocytaires. Les deux substances ont donc même neurotropisme et même action biologique sur le tissu nerveux. Il nous paraît entièrement vraisemblable, si nous en jugeons par l'intensité, l'étendue et l'aspect des foyers mucocytaires, qui se montrent beaucoup plus nombreux, beaucoup plus évolués avec l'histamine, qu'avec l'acide formique, que l'action de l'histamine sur les centres nerveux est beaucoup plus énergique. En conséquence, il y a là matière à penser que l'histamine fait disparaître les lésions développées par l'action de l'acide formique.

CHAPITRE VI

RECHERCHES PERSONNELLES

Les considérations que nous avons précédemment développées, aboutissent, en somme, à l'hypothèse de travail suivante :

La démence précoce, considérée dans ses rapports avec la tuberculose, est un syndrome d'ordre abiotrophique para-tuberculeux, qui résulte de l'action d'un principe chimique, ayant la valeur d'un agent de défense, vis-à-vis du bacille tuberculeux.

L'agent chimique, à incriminer spécialement, serait l'acide formique. Cette hypothèse nous posait un certain nombre de question à résoudre.

A. — En tout premier lieu, nous avons à nous préoccuper de savoir, s'il est possible de déceler dans les humeurs des déments précoces, la présence d'acide formique et, dans l'affirmative, de nous assurer que l'acide formique ne se trouve pas indifféremment chez tous les sujets en quantités équivalentes.

Nous nous sommes efforcés, par nos propres moyens, de répéter sur le sérum ou le L. C. R. de déments précoces, après défécation, la technique proposée par Denigès, pour la détection de l'acide formique. Dans cinq échantillons de sang ou de L. C. R. nous avons trouvé une réaction positive.

Mais nous avons été obligés de nous rendre compte, en opérant sur du sang ou du L. C. R. de sujets indemnes de démence précoce, que la réaction se produisait aussi et que ce n'était guère que des différences d'intensité dans la positivité, différences malaisées à interpréter, qui s'observaient de l'une à l'autre catégorie de sujets.

Comme, du reste, la réaction est fondée sur les propriétés réductrices de l'acide formique et que rien ne nous autorisait à considérer, que la défécation avait éliminé des liquides examinés tout principe réducteur autre que l'acide formique, nous avons prié M. Paul Jaulmes, chargé d'agrégation à la Faculté de Pharmacie, à qui ses travaux antérieurs confèrent une compétence toute particulière sur les procédés de distillation et la détection de l'acide formique, de nous apporter le concours de sa collaboration.

Voici les résultats :

1°. Préparation des humeurs :

a) Pour les essais sur le sang, celui-ci a été déféqué à l'acide métaphosphorique.

10 cc. de sérum + 2 cc. de solution de méta-phosphate de soude + 2 cc. d'une solution d'HCl, 2N. On filtre et on traite le liquide filtré comme le liquide céphalo-rachidien.

Cette méthode a l'inconvénient de nécessiter préa-

lablement la coagulation du sang, pendant laquelle les ferments solubles de ce liquide peuvent oxyder l'acide formique, tout comme le glycose par le ferment glycolytique ; c'est du moins ce que l'on peut craindre et ces essais sur le sang ne prouvent rien.

Il faudrait donc, de préférence, désalbuminer le sang dès la sortie de la veine.

Des essais par l'acide métaphosphorique en présence d'alcool n'ont rien donné, parce que le magma ainsi obtenu était très difficile à filtrer.

b) Les *L. C. R.* ont été trempés dans un bain marie bouillant pendant une demi-heure dès l'extraction. Il est bien connu que l'acide formique, bien qu'il soit volatil, ne peut, pendant cette opération, s'échapper d'une façon appréciable, car pour que ce corps puisse se volatiliser, il faut *volatiliser en même temps l'eau*. (et même l'acide formique distille moins vite que l'eau).

Cette opération présente l'intérêt, peut-être inutile, d'éliminer tous les ferments qui pourraient, peut-être, détruire l'acide formique.

c) Les *urines* ont été recueillies aseptiquement à la sonde et portées immédiatement au laboratoire.

2° Distillation.

Les premières expériences ont été faites en soumettant à un courant de vapeur d'eau, 15 cc. de liquide céphalo rachidien acidulé et en recueillant 450 cc. de distillat.

Ce liquide, qui a entraîné tout l'acide formique, additionné de 0 cc. 5 de NaOH, N/10 est évaporé au bain-marie ; le résidu est repris par deux gouttes d'acide acétique et 5 cc. d'eau.

Seuls l'acide formique et les acides volatils sont ainsi séparés. Ensuite, pour plus de simplicité et pour accélérer les recherches, nous avons distillé le liquide, acidulé par quelques gouttes de HCl, en fractionnant le distillat. L'acide formique est volatil, mais la vapeur émise par sa solution aqueuse est moins riche en acide que la solution. C'est pourquoi l'acide formique, s'il y en a, se trouve surtout dans les dernières fractions. Pour éviter la pyrogénéation du résidu, nous n'avons jamais distillé plus des trois-quarts du liquide.

Dans le cas où l'acide formique serait dans les liquides de l'organisme, sous forme de combinaisons organiques difficilement dissociables, nous avons alcalinisé, pour certaines recherches, avec 2 cc. de lessive de soude à 30 %, les 15 cc. de L. C. R. et porté à l'ébullition pendant cinq minutes, acidulé par HCl et enfin distillé comme ci-dessus.

3° Recherches dans les distillats.

2 cc. de distillat sont additionnés de 1 cc. de solution d'acétate de soude saturée et de 1 cc. de HgCl_2 , 1,5 % ; le tout est mélangé et plongé dans un bain-marie bouillant pendant dix minutes ; après ce temps le tube est laissé à refroidir à l'air, et au bout d'une heure le dépôt qui s'est rassemblé au fond du tube est examiné au microscope (Réaction de Denigés).

La présence de cristaux de protochlorure de Hg en croix de Malte, en croix dont les branches sont ramifiées, est caractéristique de la présence d'acide formique (ou d'aldéhyde). Dans le cas de doses très faibles d'acide formique, les cristaux sont moins caractéristiques, mais toujours de formes carrées ou

quelquefois en formes d'oursins, d'ailleurs toujours accompagnés de cristaux du système cubique.

Etant donné le mode de distillation et surtout le fait que seulement les dernières fractions (lorsque le volume du liquide distillant s'est trouvé réduit à la moitié environ) ont été utilisés, il n'y a pratiquement que l'acide formique qui puisse produire les cristaux en croix, car les aldéhydes sont éliminés au début de la distillation.

Cela est du moins *extrêmement probable* ; mais étant donné les très faibles doses d'acide formique trouvées et les faibles quantités de liquides dont on peut disposer, l'essai d'une autre réaction de contre-épreuve, et à plus forte raison d'un dosage nous paraît impossible.

4° Sensibilité.

Une dose de un-vingtième de milligramme d'acide formique dans deux centimètres cubes donne une réaction nette.

On peut donc trouver par ce procédé 0 gr. 02 dans un litre de liquide.

5° Résultats.

a) Négatifs pour le sang : échantillons de malades atteints de démence précoce et d'idiotie ;

b) Négatifs pour les urines de malades déments précoces ;

c) Négatifs pour les premiers liquides céphalo-rachidiens traités uniquement à l'acide, fournis par une alcoolique et par une démente précoce.

d) Mais le L. C. R. de Mlle B..., démente précoce, traité à l'acide, est *très faiblement positif* (0 gr. 01

0/00) et ce liquide, traité préalablement à la soude, donne un distillat qui contient aussi de l'acide formique. Réaction *nettement positive*, dose évaluée à 0 gr. 05 par litre (sous toutes réserves).

La réaction a été deux fois de suite positive.

Par ailleurs, un démenté précoce, d'évolution ancienne, catatonique, donne une *réaction moins nettement positive*, mais encore visible, avec le liquide céphalo-rachidien traité préalablement à la soude (quantité évaluée à 0 gr. 02 0/00).

Et M. Jaulmes nous donnait la conclusion suivante :

6° *Conclusion.*

« Ces essais sont des travaux d'approche et ne doivent pas être considérés comme absolument caractéristiques. Il faudrait étudier la question d'une façon plus serrée, et effectuer un bien plus grand nombre d'analyses. En particulier, il conviendrait d'avoir à sa disposition quelques *liquides céphalo rachidiens normaux* pour effectuer la réaction sur l'individu normal, pour voir si de faibles doses d'acide formique ajoutées sont retrouvées, et surtout si *normalement* on ne trouve pas ces faibles doses d'acide formique dans les liquides de l'organisme, principalement après l'action très puissante de la soude caustique ». (1)

Ces recherches auraient évidemment gagné à être pourvues sur une plus vaste échelle. Mais des con-

(1) Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à M. Jaulmes. L'accueil bienveillant que nous avons trouvé auprès de lui, les conseils qu'il n'a cessé de nous donner, les essais qu'il a bien voulu effectuer et signer de sa haute et compétente autorité, méritent tous nos remerciements. Qu'il soit assuré de notre respectueuse, mais très sincère sympathie.

sidérations d'ordre matériel ne nous ont pas permis de les étendre autant que nous l'eussions souhaité.

Les résultats que nous apportons nous paraissent néanmoins d'une grande valeur.

Ils nous montrent, en effet, tout d'abord que l'acide formique n'est pas un principe ubiquitaire, puisque, tout au moins avec les méthodes actuelles, on n'arrive pas à le déceler chez tous les sujets. Il nous semble donc extrêmement important, en faveur de notre thèse, que l'on ait pu trouver de l'acide formique chez certains déments précoces.

B. — Mais s'il est vrai que l'acide formique a le rôle que nous sommes tentés de lui reconnaître, il doit avoir aussi le pouvoir de faire apparaître le syndrome catatonique qui est un des éléments de la démence précoce.

Nous avons entrepris une vérification de ce sujet, et tenté de réaliser chez le lapin la catatonie expérimentale à l'aide d'injections d'acide formique.

Nous avons employé la solution d'acide formique au dixième dont s'était servi Mademoiselle Simon et avons choisi deux lapins, l'un gris, l'autre fauve, d'âge et de poids sensiblement égaux.

Les injections furent commencées le 22 décembre 1933 et furent continuées tous les deux jours. La première dose fut de 1 cc. Les doses suivantes de 1/2 cc. L'acide formique était injecté dans le péritoine du lapin.

Le deux janvier 1934, nous constatons chez le lapin fauve une agitation très marquée. L'animal réussit à s'échapper de son box, et fuit éperdument dans le local réservé aux animaux. Nous ne réussissons pas à le rattraper, le garçon y parviendra le lendemain.

Le 4 janvier, cet animal est stuporeux. Insensible aux excitations extérieures, il reste plongé dans une immobilité complète et refuse toute nourriture.

La respiration est ralentie : trente-quatre mouvements à la minute. L'animal est inerte, il conserve toutes les attitudes qu'on lui donne. A sept heures du soir, l'animal meurt.

L'autopsie nous révèle une péritonite : liquide louche, fétide, anses rouges, distendues, agglutinées.

L'autre lapin semble normal.

Le 6, nous continuons les injections chez l'animal survivant, mais nous abandonnons la voie péritonéale, qui nous a donné un accident, et nous faisons l'injection sous-cutanée.

Nous notons avant l'injection, le comportement bizarre de l'animal. Celui-ci a des mouvements très rapides, comme impulsifs, il se précipite sur le son qu'on lui apporte, puis il s'arrête brusquement.

Le 9, l'animal est raide. Le 11, la raideur s'est accentuée. Dans la soirée, l'animal a 62 mouvements respiratoires à la minute ; il conserve les attitudes données : une patte antérieure, repliée derrière la tête de l'animal n'est pas déplacée. Une patte postérieure mise en extension y reste.

L'animal, mis sur le dos, reste ainsi les pattes raides pendant dix minutes.

Placé dans la cage, l'animal est stuporeux mais présente de temps à autre, des phases d'agitation souvent conditionnées par des excitations extérieures.

Le 13 Janvier au matin, l'animal est tout souillé de matières fécales. Il présente des modifications respiratoires (polypnée, puis bradypnée), du tremblement survenant par périodes. L'hyperréflexivité tendineuse est nette : La percussion d'un tendon entraî-

ne la réponse des muscles des autres pattes. L'animal garde les attitudes qu'on lui donne. Il présente une raideur généralisée.

L'endroit où nous poussons les injections, déjà rouge depuis six jours, est tuméfié et l'animal présente, sous la peau du ventre, une énorme masse dure, mal limitée, douloureuse à la pression. Nous arrêtons l'intoxication de cet animal à dater de ce jour. Nous constatons alors une reprise très nette de l'état général. L'animal, qui mangeait difficilement, s'intéresse à sa nourriture. Cependant, il garde toujours les attitudes qu'on lui donne et il présente de nombreuses phases de stupeur, coupées de périodes d'agitation motrice.

Le 3 février, nous constatons un enkystement de la tumeur, qui se ramollit et semble diminuer. Le 5 février, l'animal mis sur le côté, y reste trois minutes. Le 6, nous notons encore l'hyperréflexité tendineuse et nous constatons que la tumeur s'est ouverte à la peau, libérant un pus bien lié.

Le 8, nous photographions l'animal et nous remarquons l'amélioration toujours croissante de l'état général. La catalepsie persiste cependant, toujours aussi marquée.

Le 23 Janvier, nous choisissons trois animaux de même âge et de même poids.

Nous les avons intoxiqué, avec la solution d'acide formique au dixième pour le premier, avec l'histamine (1) (Imido Roche) pour le deuxième, avec l'acide

(1) Nous remercions ici la maison Roche, qui très aimablement nous a fourni l'histamine (Imido Roche) nécessaire à notre expérimentation.

formique et l'histamine pour le troisième, ce dernier animal recevant le matin l'injection d'acide formique et le soir de la même journée, l'injection d'histamine. Les injections de 1/2 centimètre cube chacune eurent également lieu tous les deux jours.

Dès les premiers jours, l'amaigrissement et la torpeur parurent manifestes. Le 31 Janvier, le lapin traité à l'acide formique et à l'histamine mourait. L'autopsie montrait une péritonite.

Le 2 Février, nous prenions un nouvel animal et le soumettions tous les deux jours à un demi-centimètre cube de la solution d'acide formique le matin, à un demi-centimètre cube d'Imido, le soir, en ayant soin de faire ces injections sous la peau du dos, et en les répétant tous les deux jours.

Le 3 au soir, le lapin intoxiqué par le seul acide formique était très agité. Il sautait constamment dans sa cage. De temps à autre, il se blottissait et restait inerte. Souvent alors aucune excitation extérieure n'arrivait à le tirer de cette torpeur. A la fin de la soirée, il gardait très longtemps les attitudes qu'on lui imposait. Nous l'avons mis sur le dos puis sur le côté, sans qu'il cherche à reprendre une position normale.

Le lendemain, même comportement.

Le 5, les trois animaux gardent les attitudes qu'on leur donne. Le lapin formique est inerte, stuporeux, moins cependant que le lapin intoxiqué par l'acide formique et par l'histamine. Ce dernier animal est profondément abattu.

Le 6, pas de changement.

Le 7, le lapin formique a des attitudes bizarres. Il bondit brusquement, parfois il s'arrête dans l'exécu-



Lapin intoxiqué par l'acide formique.



Lapin intoxiqué par l'acide formique.

tion de ses mouvements d'une façon paradoxale ; il se frotte le museau avec les pattes de devant et ce geste est réédité de très nombreuses fois. L'hyperréflexivité tendineuse est très marquée.

L'animal réagit avec une intensité anormale aux excitations extérieures. Cette agitation s'arrête brusquement, souvent s'installe consécutivement de la stupeur.

Nous arrêtons les injections.

Nous avons noté la conservation des attitudes jusqu'à la fin de notre observation, c'est-à-dire jusqu'au 17 Février, date à laquelle le lapin intoxiqué par l'acide formique et l'histamine mourait, cachectique.

Ces faits illustrés par les documents iconographiques que nous apportons sont superposables aux divers éléments du syndrome catatonique expérimental décrit par Baruk et de Jong.

Non seulement l'animal intoxiqué par l'acide formique présente des attitudes cataleptiques manifestes mais encore, autant que l'on puisse s'aventurer sur le terrain dangereux de la psychologie comparée, il semble bien que son comportement soit comparable à celui du dément précoce catatonique.

Par ailleurs, la vérification histologique que nous avons pratiquée chez nos animaux nous a permis de retrouver les lésions de dégénérescence muqueuse décrites par Mlle SIMON dans sa thèse.

Le mode atténué de l'intoxication nous a donné des lésions souvent peu avancées prenant difficilement la coloration au muci carmin. Celle-ci devenait cependant évidente après oxydation préalable par la solution de Lugol.

C. — En nous appuyant sur les travaux de Billard, et en étendant les conclusions auxquelles il aboutit, du plan neuro protecteur, au plan curateur, nous avons admis qu'un état de démence précoce, étant réalisé par une véritable intoxication due à l'acide formique, on pourrait peut-être concevoir de la façon suivante le balancement fréquemment observé entre les poussées évolutives de tuberculose et les aggravations de l'état mental : un fléchissement des processus chimiques de défense, en l'espèce l'acide formique, sous des influences malaisées à déterminer, permettrait le développement de lésions tuberculeuses. Il y aurait donc suspension de l'action toxique supposée responsable du processus démentiel. Mais les phénomènes ne sont pas en réalité si simples et nous pouvons aussi, semble-t-il, admettre que des principes chimiques, provenant des foyers tuberculeux interviennent également.

Or, on sait que parmi ces principes il'en est un, l'histamine, dont le rôle a été mis en valeur par Buscaino, par Mlle Simon, rôle que nous avons nous-même vérifié, comme facteur de dégénérescence muqueuse du système nerveux, et qui dans notre expérimentation, s'est révélé capable de déterminer la catatonie expérimentale. Il semblerait donc, à première vue, que le processus démentiel dût s'aggraver encore du fait de la libération d'histamine lors des poussées évolutives de tuberculose. Mais Billard nous a montré précisément que le pouvoir phylactique d'une neurotoxine à l'égard d'une autre neurotoxine suppose des actions biologiques identiques pour les deux produits.

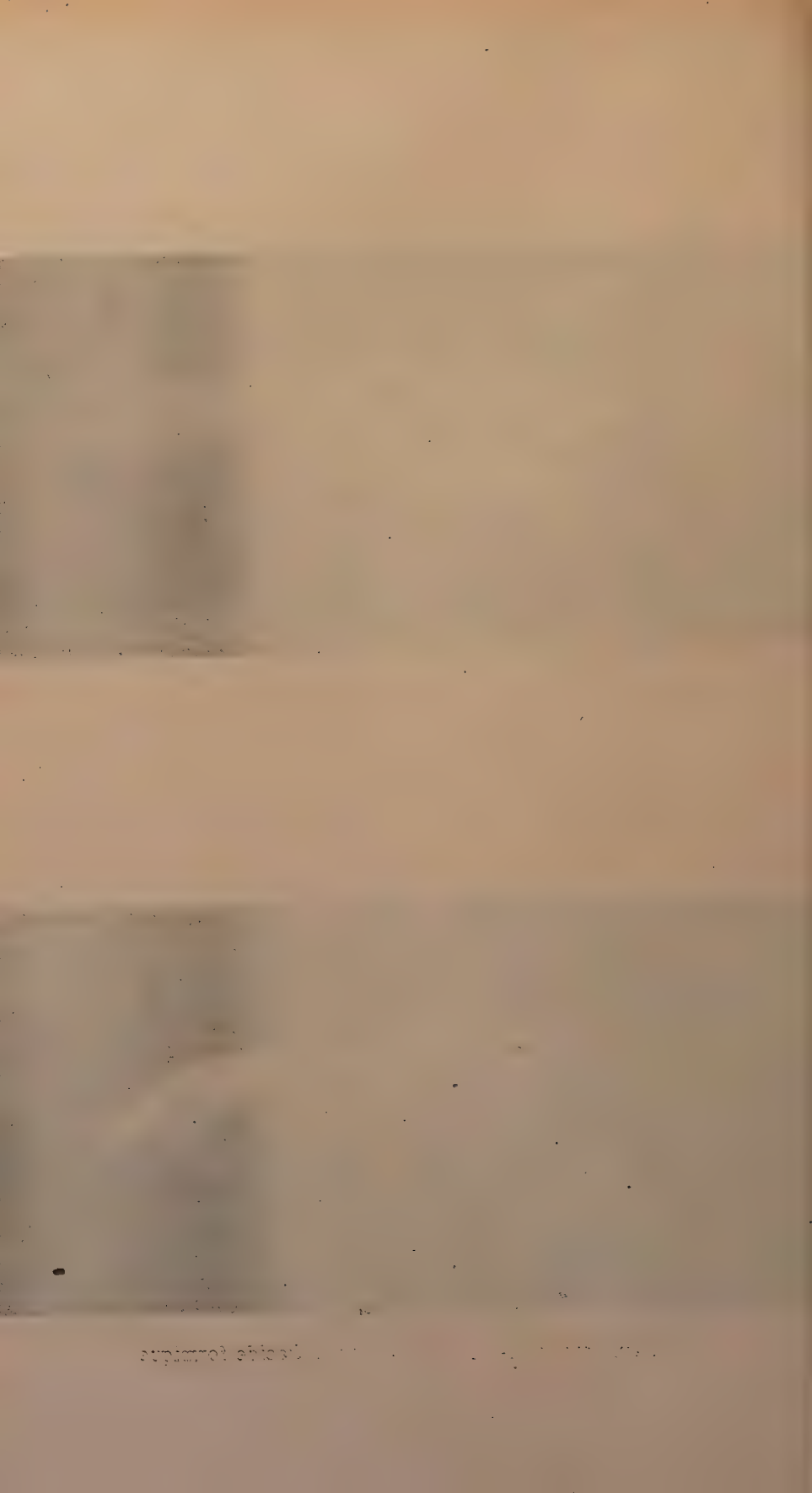
Dans ces conditions, il était légitime de se poser la question de savoir si l'histamine provenant des foyers



Lapin intoxiqué par l'histamine.



Lapin intoxiqué par l'Histamine et l'acide formique.



tuberculeux n'était pas capable une fois éliminée l'action initiale de l'acide formique, de déterminer la régression de la dégénérescence muqueuse et la disparition des phénomènes catatoniques corrélatifs.

Nous nous sommes attachés à donner à cette question une solution expérimentale et nous avons étudié l'influence de l'histamine sur la catatonie expérimentalement obtenue au moyen d'injections d'acide formique au lapin.

Dans un cas, nous avons, une fois obtenu l'état catatonique par l'acide formique, pratiqué alternativement des injections d'acide formique et des injections d'histamine. Dans une autre expérimentation, nous avons réalisé d'abord la catatonie formique, puis l'intoxication a été suspendue et ce n'est qu'après un long temps, exactement 34 jours après l'interruption des injections d'acide formique et alors que la catatonie expérimentale subsistait que nous avons soumis l'animal à des injections d'histamine diluée. Nous avons employé, en l'espèce, 1 cc. 3 d'une solution d'Imido Roche dilué au 1/10^e.

Or, nous avons observé des résultats très différents suivant le protocole expérimental adopté.

Tandis que dans le premier cas, la catatonie était beaucoup plus accentuée chez l'animal que chez les témoins soumis à l'action d'acide formique ou d'histamine, dans le deuxième cas, nous avons vu s'atténuer nettement la catatonie, qui persistait après suspension des injections d'acide formique.

L'expérimentation gagnerait évidemment à être poursuivie sur une large échelle mais des considérations d'ordre matériel d'une part, l'apparition d'accidents infectieux chez certains de nos animaux, d'autre

part, nous ont empêché d'apporter des résultats plus nombreux.

Il n'en reste pas moins que nous nous croyons en droit de tirer de nos recherches les conclusions suivantes : Il semble que les injections d'histamine et d'acide formique associés chez le même animal additionnent leurs effets et aboutissent à un état de catatonie accentuée puis à la mort de l'animal.

D'autre part, l'injection d'histamine chez un animal depuis longtemps soustrait à l'action de l'acide formique atténue nettement les phénomènes nerveux expérimentaux. Ces constatations, on le voit, se rapprochent singulièrement des résultats expérimentaux énoncés par Billard dans ses recherches sur la phylaxie.

En conséquence, il y a quelques bonnes raisons d'admettre que nos inductions sur les raisons de l'antagonisme souvent noté entre les poussées, évolutives de tuberculose et l'évolution démentielle renferment au moins une part de vérité.

Ces considérations, d'ailleurs, nous ont paru de quelque intérêt pour poser certaines indications thérapeutiques et c'est un point sur lequel nous aurons l'occasion de revenir.

D. — Sur l'intérêt de l'acide formique comme agent de résistance à l'égard de la tuberculose nous avons soulevé la question d'un certain pouvoir d'inactivation des poisons tuberculeux et d'une modification possible de la morphologie et de l'action pathogène du germe.

En somme, l'acide formique pourrait avoir vis-à-vis de la tuberculine et vis-à-vis du bacille de Koch une action analogue à celle que le professeur H. Vin-

cent attribue aux savons et à certains autres principes, à celle qu'Arloing et Delore ont reconnu aux savons sur le bacille de Koch.

Nous nous sommes évidemment préoccupés d'étudier expérimentalement le problème et de rechercher parallèlement l'action de l'acide formique sur la tuberculine d'une part, sur le bacille tuberculeux d'autre part.

a) En ce qui concerne l'action sur le bacille tuberculeux, nous avons fait une culture de bacilles sur le milieu de Philibert modifié par adjonction d'une petite quantité d'acide formique. occ, 3 d'acide en provenance de la maison Roudel de Bordeaux (8 décembre 1932). Les bacilles ensemencés sur ce milieu provenaient d'une urine tuberculeuse et étaient cultivés dans le laboratoire du professeur Lisbonne sur milieu de Lowenstein.

Cette culture nous a montré le développement à la surface du liquide d'un voile extrêmement discret, qui, à l'examen, était représenté non point par des bacilles acido résistants, mais par des éléments extrêmement ténus, souvent groupés deux par deux et ayant la forme de minuscules bâtonnets acido résistants.

L'injection, le 8 avril 1933, d'un repiquage de cette culture, pratiquée le 25 février, injection faite en des points variés à dix cobayes (cinq mâles et cinq femelles), n'a développé, chez aucun, à l'heure actuelle encore, de lésions tuberculeuses. Un seul des cobayes inoculés sous la peau de la région dorsale, le 8 avril 1933, a succombé le 9 septembre. L'autopsie a révélé uniquement quelques taches blanchâtres à la base du poumon gauche. L'examen histologique a montré des lésions que nous ne décrirons pas dans le détail mais

qui ne rappelle nullement l'aspect de lésions folliculaires. Les autres cobayes inoculés survivent à l'heure actuelle sans avoir présenté d'indices de maladies quelconques.

On peut donc conclure que l'addition d'acide formique en quantités d'ailleurs faibles à un milieu favorable à la culture du Bacille de Koch modifie ce milieu d'une façon telle que le germe mis en culture s'y développe en présentant un aspect morphologique et des aptitudes pathogènes très différentes des germes dont il est issu.

b) Dans une deuxième série de recherches, sur lesquelles nous n'énoncerons nos résultats qu'avec quelques réserves, car l'expérimentation est encore en cours, nous avons étudié comparativement sur des cobayes tuberculisés par inoculation de bacilles de Koch provenant également d'une urine tuberculeuse et développés sur milieu de Lowenstein, l'action de l'injection au 20^e jour de tuberculine diluée et de tuberculine associée à une solution formique. La tuberculine brute de l'Institut Pasteur a été injectée dans un cas, à la dose de 5 cc3 d'une solution à 1/250^e dans le sérum physiologique.

Dans l'autre cas, l'injection a été de 1cc3 d'une solution à 1/50^e de tuberculine dans du sérum physiologique à 8 0/00 additionné de trois gouttes d'acide formique Rhône-Poulenc à 90 %. L'une comme l'autre des deux solutions avait été conservée pendant quarante-huit heures à l'étuve à 38°, puis laissée à la température du laboratoire.

Dans les deux cas, l'injection a été faite dans le péritoine des animaux.

La réaction immédiate a été extrêmement différente et tandis que chez l'animal injecté avec la tuber-

culine diluée dans la solution formique, l'attitude générale n'a pas été longtemps troublée, l'animal traité par la tuberculine diluée dans le sérum physiologique simple, a présenté des réactions très vives, et notamment une attitude prostrée avec somnolence, et une tachypnée extrêmement importante, coupée de brèves pauses respiratoires.

Nous ne voudrions pas préjuger des résultats à venir. Mais il est incontestable que les effets immédiats de l'injection ont été très en faveur d'une diminution des réactions tuberculiques, par l'addition d'acide formique au liquide injecté.

Nous ne pensons pas que les dilutions différentes employées dans les deux cas puissent expliquer la différence de comportement des animaux, car l'injection de tuberculine diluée dans des proportions encore plus importantes mais avec addition au liquide véhiculant d'une substance dont nous voulions aussi éprouver la valeur cryptotoxique, n'a pas fait apparaître chez l'animal injecté de réactions anormales.

En conséquence, notre impression de la valeur cryptotuberculinique semble recevoir de cette expérimentation, un certain degré de vérification, que les recherches en cours permettront d'apprécier plus nettement.

E. — Il était évidemment tout indiqué de rechercher comparativement les résultats de la cuti réaction à la tuberculine, diluée dans un cas avec du sérum physiologique, dans l'autre cas avec du sérum physiologique additionné d'une faible quantité d'acide formique.

Nous avons adopté la dilution à 1 pour 50 de tuberculine brute de l'Institut Pasteur, la dilution for-

mique étant celle que nous avons expérimentée en injections intra péritoniales, chez le cobaye tuberculisé. Nos essais se sont montrés remarquablement constants et instructifs. Ils ont porté sur dix malades de la Clinique Psychiatrique : 7 déments précoces, 2 débiles, 1 maniaque.

Tandis que les cuti réactions pratiquées avec la tuberculine diluée dans le sérum physiologique simple, nous ont invariablement fourni des réponses positives encore que variables par leur intensité, la même épreuve avec la tuberculine diluée dans le sérum physiologique additionné d'acide formique, dans les proportions indiquées antérieurement, a donné invariablement un résultat négatif.

Il nous semble que les conclusions qui découlent de ces recherches présentent un incontestable intérêt. Cet intérêt est peut-être moins à considérer du point de vue de la biologie de la démence précoce elle-même que d'un point de vue biologique général.

Il en résulte, en effet, que le pouvoir allergique de la tuberculine est inhibé par la présence de faibles quantités d'acide formique.

Ces conclusions rejoignent évidemment celles que nous avons formulées au précédent paragraphe où nous mettions en valeur le pouvoir cryptotoxigénétique de l'acide formique.

F. — Nous avons recherché de même comment se comporteraient les humeurs de sujets atteints de démence précoce, ou indemnes de cette affection, en présence de tuberculine diluée avec un liquide formique.

Nos recherches ne nous permettent pas, dans leur état actuel, de formuler une opinion.

Dans quelques cas, nous avons observé chez les

déments précoces une légère flocculation du L. C. R., mis en présence d'un volume égal de tuberculine en solution physiologique formique à 1 pour 50. En tout état de cause, nous pouvons conclure que le phénomène n'est pas constant chez les déments précoces et qu'il peut, par ailleurs, être observé au cours d'états indépendants de la démence précoce.

Dans le sérum les conclusions sont tout aussi incertaines ; la tuberculine employée n'a pas provoqué, dans les recherches entreprises, de troubles dans les sérums de déments précoces étudiés.

G. — SUGGESTIONS THERAPEUTIQUES

Les résultats expérimentaux que nous avons enregistrés relativement à la valeur catatonigène de l'acide formique et de l'histamine, devaient nous inciter à rechercher s'il ne serait pas possible d'obtenir en clinique humaine une action thérapeutique efficace de l'un ou l'autre de ces produits.

Dès avant ce contrôle expérimental, nous avons eu la tentation d'introduire dans la thérapeutique l'un ou l'autre de ces produits et il nous a semblé enregistrer quelques évolutions favorables sous l'action de cette médication.

Nous n'en ferons cependant pas état, pour la raison que notre diagnostic de démence précoce n'ayant pas été contrôlé, nous ne considérons pas nos observations favorables comme entraînant suffisamment la conviction.

De même chez une de nos malades de la clinique psychiatrique pour laquelle le diagnostic avait été contrôlé par des psychiatres compétents, nous avons enregistré une amélioration temporaire, sous l'influence de l'administration d'histamine mais on sait

que l'évolution spontanée de l'affection qui nous intéresse montre assez fréquemment des exemples de rémissions spontanées, ce qui doit évidemment rendre très circonspect quand on veut juger des résultats d'une thérapeutique. Nous avons cependant la conviction que les données qui découlent de nos recherches permettent d'entrevoir la possibilité d'une thérapeutique biologique, physio-pathologique, assez satisfaisante pour l'esprit.

Dans l'état actuel de nos tentatives thérapeutiques, nous pensons que les échecs enregistrés tiennent essentiellement à ce que nous n'avons pas mis en œuvre à côté de la médication pathogénique, les moyens que commanderait la symptomatologie, particulière à chaque cas, et surtout la médication étiologique.

Dans cet ordre d'idées, nous croyons qu'il y aurait un parti avantageux à tirer de la tuberculinothérapie. Nous arrivons, en effet, à considérer que la démence précoce, telle du moins que nous l'avons envisagée, est une affection para tuberculeuse, c'est-à-dire comme nous l'avons défini précédemment, due à une exagération des processus de défense à l'égard du bacille tuberculeux, et plus particulièrement d'un excès de défense chimique.

Il est en conséquence séduisant de penser que l'administration de tuberculine à doses extrêmement prudentes et très faibles, pourra contribuer à rétablir l'équilibre humoral, par une sorte de neutralisation du principe chimique en excès.

C'est dans ce sens que nous dirigeons actuellement nos essais.

Nous proposons de revenir sur la question dans une étude ultérieure.

Il resterait peut-être à se demander si le rôle que nous inclinons à attribuer à l'acide formique, dans le déterminisme de la démence précoce vaut pour l'ensemble des cas, ou s'il doit être limité à ceux-là seuls qui se montrent en rapport avec la tuberculose.

Si nous voulions exprimer notre pensée sincèrement nous tendrions à accorder au processus humoral incriminé une valeur assez générale. Car il nous paraît assez vraisemblable que l'organisme ne dispose pas d'une infinie variété de moyens à opposer aux agents étiologiques les plus divers.

A l'encontre des moyens de défense spécifique tels que les anticorps, les moyens de défense chimique ne présentent pas de spécificité et ils nous paraissent surtout traduire des dispositions nutritives particulières à chaque individu, être la signature d'un tempérament.

Mais ceci est une simple suggestion et nous fait d'ailleurs sortir des limites que nous avons assigné, dès le début, à notre travail.

CONCLUSIONS

L'étude biologique de la démence précoce que nous avons développée, nous autorise à proposer les conclusions suivantes :

1° La démence précoce, dans les cas où elle affecte des rapports avec l'infection tuberculeuse, ne nous paraît pas le moins du monde être une infection tuberculeuse à proprement parler.

Il s'agit d'un syndrome abiotrophique paratuberculeux, c'est-à-dire relevant d'une exagération des processus de défense de l'organisme à l'égard des poisons tuberculeux.

2° Parmi ces processus de défense nous tendrions à incriminer spécialement l'acide formique, qui agirait par le mécanisme de la dégénérescence muqueuse de la névroglie.

BIBLIOGRAPHIE

LA DEMENCE PRECOCE EN GENERAL

A. — CARACTERISTIQUES CLINIQUES

a) PSYCHO-PATHOLOGIE

- ABELY (X. et P.). — L'affectivité dans la démence précoce. *Annales Médico-Psychologiques*, mai 1932.
- BALL. — De la folie de la puberté ou hétérophrénie. *Encéphale*, 1884.
- BERZE et GRUHLE. — Die psychologie der Schizophrenie (Monogr. ans. dem. ges. der. Neur. und Psych.), 1929, fasc. 55.
- BLEULER. — Démence précoce ou groupe des schizophrénies, in traité Aschaffenburg, 1911.
- La schizophrénie. *Rapport Congrès des aliénistes et neurologistes français. Genève, Lausanne*, 1926.
- Primäre und sekundäre Symptome der Schizophrenie, *Zeitschr. f. D. ges. neur. u. Psych.*
- CHASLIN. — Élément de séméiologie et de clinique mentale, 1912.
- CHRISTIAN. — De la démence précoce des jeunes gens. *Annal. méd. Psych.*, 1899.
- CLAUDE. — Schizomanie à forme imaginative. *Encéphale*, décembre 1930.
- Maladies du système nerveux, *Baillière*, 1932.

DENY. — La démence précoce (in traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, 1926).

— In traité internat. de psycho-pathologie, t. II, Paris, 1911.

DIDE et GUIRAUD. — La psychiatrie du médecin praticien.

DUMAS. — Traité de psychologie.

— Journal de psychologie, 1920, juin-juillet.

HEUYER et LE GUILLANT. — Recherches sur l'affaiblissement intellectuel fondamental dans la démence précoce. *Annales médico-psychologiques*, janv. et mars 1932.

HEUYER et SENIN. — Les troubles du caractère, au début de la démence précoce.

KRAEPELIN. — Traité de psychiatrie.

KRONFELD. — Perspectives de la médecine mentale (*Georg. Thieme Verlag, Leipzig*, 1930).

LAIGNEL-LAVASTINE. BARBE, DELMAS. — La pratique psychiatrique.

LÉVY-VALENSI — Précis de psychiatrie.

— Syntonies, schizoïdes et schizophrènes. Essai de schématisation. *Paris Médical*, 17 octobre 1925.

MAÏER-GROSS. — Primare und sekundare symptôme der schizophrénie. *Zeitschr. f. d. ges. neur. und Psych.*

MAIRET. — Leçons cliniques sur la folie de la puberté. *Annales méd. psy.*, 1888-1889.

MAIRET et MARGAROT. — La démence précoce.

MOREL. — Traité des maladies mentales, 1860.

MINKOWSKI. — La schizophrénie.

— La schizophrénie et la notion de la maladie mentale. Sa conception dans l'œuvre de Bleuler. *Encéphale*, mai, juin, juillet 1921.

MONAKOW et MOURGUE. — Introduction à l'étude biologique de la neurologie et de la psychopathologie.

PASCAL (C.). — Le dynamisme de la démence précoce (*Presse Médic.*, 10 avril 1932).

PASCAL (C.). et DESCHAMPS. — Exploration pharmaco-dynamique de la motricité des déments précoces. *Encéphale*, janvier 1932.

POROT. — Les syndromes mentaux. Introduction, fasc. I, *G. Doin*.

RÉGIS. — Précis de psychiatrie.

ROGUE DE FURSAC. — Manuel de psychiatrie, 6^e édit., 1913,

- SENGES. — Autisme et vie intérieure. *Ann. Méd. Psych.*, oct. 1929.
- SIMON et LARIVIÈRE. — Hypothèse sur la démence précoce. *Ann. méd. psych.*, mai 1932.
- SOAREZ DE SOUZA. — Thèse de porto allègre. Librairie du Globe.
- STORCH. — Le monde de la schizophrénie au début et le monde archaïque. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, vol. 127, fasc. 4 et 5, 1930.
- TRUELLE et BOUDERLIQUE (Mlle). — *Ann. médico-pathologiques*, 1916, p. 392.

b) ÉTIOLOGIE

- BARUK. — Les troubles mentaux dans les tumeurs cérébrales (1926).
- BRADFORD-CANNON. — Les émotions fortes et leur influence sur l'organisme. Conférences faites à la Faculté de Paris, analysées par Meignant. *Encéphale*, avril 1930.
- BUSCAÏNO. — Recherches sur l'histologie pathologique et la pathogénie de la démence précoce, de l'amentia et des syndromes extra-pyramidaux. *Encéphale*, avril 1914.
- CELLIER. — Troubles mentaux d'origine syphilitique, en dehors de la P. G.
- CHASLIN. — La confusion mentale. *Annales médico-psychologiques*, 1915.
- CLAUDE et BARUK. — Syphilis cérébrale et hébéphrénocatatonie. *Ann. méd. psychol.*, n° 6, 1929.
- CLAUDE, BARUK et FORESTIER. — Société médico-psychologique, décembre 1932.
- COURTOIS. — Démence précoce. Atteinte poliomyélitique de l'enfance. *Société de Médecine mentale*, avril 1929.
- DELMAS. — Les psychoses post-oniriques, *Masson*, 1914.
- DENY et KLIPPEL. — Encéphalite épidémique et apparence de démence précoce. *Revue de neurologie*, 1922.
- DIDE et GUIRAUD. — Psychiâtrie du médecin praticien.
- FORESTIER. — Thèse Paris, 1933.
- GARAND. — Le syndrome catatonique en rapport avec quelques maladies infectieuses. Thèse Paris, 1929.
- GUIRAUD. — Discussion de la communication. *Ann. médico-psych.*, juin 1930, p. 52.

- HAMEL et LOPEZ-ALBO. — Congrès de Barcelone, 1929.
- HEUYER, BADONNEL, BOUYSSOU. — Les voies d'entrée dans la démence précoce. *Ann. méd. psych.*, janvier 1929.
- HOSKINS et SLEEPER. — Thyroïd traitement of hébéphrénia. *Endocrinology*, 1929, septembre-octobre, vol. 13, n° 5.
- LAIGNEL-LAVASTINE, KAHN, BOURGEOIS. — Schizophrénie évoluant à la suite d'une intervention chirurgicale. *Soc. de psychiâtrie*, 19 mai 1927.
- LÉRI. — Commotions et émotions de guerre. Paris, Masson, 1918.
- MARCHAND. — Démence précoce encéphalitique. *Soc. Clin. de méd. ment.*, février 1929.
- Un cas de démence précoce encéphalitique. *Annales Méd. Psych.*, n° 4, 1930).
 - La démence précoce symptomatique d'encéphalite. *Ann. médico-psych.*, juin 1930.
 - Considérations anatomo-cliniques sur la démence précoce. *Annales médico-psychologiques*, mars 1929, mai 1930.
 - Les encéphalites psychosiques. *Congrès de Rabat*, 1933.
- MARCHAND et MARESCAL. — Poliomyélite infantile et démence précoce. *Encéph.*, février 1919. *Société clinique de médecine mentale*, décembre 1928.
- MARIE (A.). — Trois cas de démence précoces, dans la descendance des P. G. *Société de psych.*, février. *Encéphale*, mars 1929.
- MEIGNANT et DAVID. — Syndrome catatonique encéphalitique. *Encéphale*, novembre 1929.
- MINKOWSKI. — Impressions psychiâtriques d'un séjour à Zurich. *Ann. médico-psych.*, février 1923.
- et MINKOWSKA. — Contribution à l'étude de l'hérédité des maladies mentales. *Annales médico-psych.*, février 1923.
- ROGUE DE FURSAC. — Manuel de psychiâtrie.
- RECORDIER. — Contribution à l'étude des rapports entre l'encéphalite épidémique et la démence précoce. *Thès Montpellier*, 1923.
- THUILLIER LANDRY (Mme). — Etude sur les délires à évolution dementielle précoce. *Jouve et Cie*, 1916.
- TARGOWLA et LAMACHE. — Paris Médical, mars 1928.

TOULOUSE, MARCHAND et SCHIFF. — Encéphalites psychosiques. *Encéphale*, 1930.

TOULOUSE et COURTOIS. — Démence précoce infectieuse. *Soc. clin. de méd. ment.*, février 1929.

WICHERT. — Les troubles mentaux dans les méningites chroniques d'origine probablement tuberculeuse. *Rocznik. psychiat.*, t. x, 1929.

WIMMER. — Sur la transmission héréditaire des maladies mentales. *Encéphale*, 1929, n° 3.

ZISLIN. — Schizophrénie et narcomanie. *Voprossy Narkolog.*, 1926.

c) EVOLUTION — RÉMISSIONS SPONTANÉES

ADAM. — Annales médico-psych., août-septembre 1912.

PRINCE. — A propos du divorce pour cause d'aliénation mentale ; guérison sociale de deux cas de schizophrénie de longue durée. *Ann. médico-psych.*, avr. 1923.

B. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

BAILEY et SCHALTENBRAND. — Die Mukose der oligodendroglia. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilkunde*, 1927.

BOURGUIGNON. — Livre jubilaire du Professeur Marinesco.

BUSCAÏNO. — *Encéphale*, avril 1924.

— La causa anatomo-pathologica della manifestazioni schizofreniche nella demenza precoce. *Rev. di patologia nervosa e mentale*, anno 25, t. 7-8.

— Nuovi dati sulla generi patologica delle zolle di dezin-tigrazione a grappolo. Reperti in un caso di demenza precoci catatonica. (*Ibid.* 1924, vol. xxvi, t. 3-4).

— Tranbenabbauschollen und mukose degeneration der glie. *Deutsch. Zeitsch. J. Nervenheilk. Bend.* 1927.

CLAUDE, BOURGUIGNON et BARUK. — Signe de Babinski transitoire dans un cas de démence précoce. *Société de neurologie*, 5 mai 1927.

EUZIÈRE et PAGÈS. — Les réflexes dans la névrauxite épidémique. *Congrès des Neurologistes et Aliénistes de Langue française*. Genève, 1926.

GUIRAUD. — Syndrome hébéphrénique avec atteinte neuro-épithéliale. *Société clinique de médecine mentale*, février 1928.

- Myoclonies et poliomyélite chez un hébéphrénique. *Soc. clin. de méd. ment.*, février 1928.
- GUIRAUD et EY. — Syndrome hébéphréno-catatonique mortel. *Soc. clin. de méd. ment.*, février 1928.
- GRYNFELTT. — Mycocytes et leur signification. *Société de Biologie*, 22 décembre 1923.
- L'œdème cérébral de Lévy n'est qu'une dégénérescence des cellules interstitielles. *Bull. Soc. Sc. Méd.*, décembre 1923.
- La névroglie et ses altérations au cours de certains états pathologiques. *Conférence faite à Paris, au cours supérieur d'anatomie pathologique*, le 28 octobre 1925.
- Etude d'histopathologie expérimentale sur la dégénérescence muqueuse de la névroglie. *C. R. de l'Association des anatomistes. Vingt-et-unième réunion, Liège*, mars 1926.
- GRYNFELTT et PAGÈS. — Etude de deux moelles syringomyéliques, au point de vue de la dégénérescence muqueuse : participation de la gaine de Schwann au processus. *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, 15 janv. 1926.
- Etude critique de quelques opinions nouvelles sur la dégénérescence muqueuse du système nerveux. *C. R. des Sc. Méd. de Montpellier*, 5 mars 1926.
- GRYNFELTT, PAGÈS, PÉLISSIER. — Démonstrations sur la dégénérescence mucocytaire dans les centres nerveux (projections). *Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, décembre 1923.
- GRYNFELTT et SIMON (Mlle). — Recherches expérimentales sur la dégénérescence de la névroglie. *C. R. Soc. des Sc. Méd. de Montpellier*, mai 1926.
- HUGUES. — La mucine dans le liquide céphalo-rachidien. *Thèse Montpellier*, 1928.
- KLIPPEL et LHERMITTE. — Démence précoce ; anatomie pathologique et pathogénie. *Revue de psychiatrie*, 1906, et *Encéphale*, 1908.
- LHERMITTE. — Anatomie pathologique de la démence précoce. *Traité Intern. de psychol. pathol.*, 1911.
- LHERMITTE, KRAUS et BERTILLON. — Mucinlike bodies in the central nervous system in epidemic encephalitis. *Archives of neurolog and psych.*, 1924.

- MALLET. — La démence neuro-épithéliale. *Thèse Paris*, 1911.
- MARCHAND. — Ann. Médico-Psycholog., juin 1930, p. 5.
- NAYRAC. — Encéphalite chronique et dégénérescence muqueuse. *Société médico-chirurgicale des Hôpitaux de Lille*, 16 février 1925.
- PAGÈS. — La dégénérescence muqueuse du système nerveux. *Montpellier Médical*, mars-avril 1926, et *Mémoire d'Agrégation*, avril 1926.
- PAGÈS, BENOIT et G. PÉLISSIER. — La dégénérescence mucocytaire ; sa valeur en clinique et en physiopathologie générale. *Société des Sciences Médicales, Montpellier*, juin 1925, et *Encéphale*, juillet 1925.
- PÉLISSIER. — Thèse de Montpellier, 1924.
- RADOVICI. — La circulation de l'influx nerveux dans l'arc réflexe. *Masson*, 1927.
- SIMON (Mlle). — Thèse Montpellier, 1926.
- TRÉTIAKOFF et PACHECO SILVA. — Memorias do hospicio de Juquery, n° 1, p. 315.

C. — TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA SPHERE VEGETATIVE

- CABITTO (L.). — La réaction photoséro chromatique de Kottmann dans les psychoses. *Note c. Rev. di Psych.*, n° 1, 1930, p. 61, 77.
- COURTOIS. — Sur certaines modifications du liquide céphalo-rachidien. *Ann. Médico-Psych.*, octobre 1929, p. 218.
- DIDE et GUIRAUD. — La psychiatrie du Médecin praticien.
- DUSE. — *Encéphale*, 1917.
- CLAUDE et TARGOWLA. — Sur la signification de l'hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien dans certains états psychiatriques. *Société de psychiatrie*, avril ; *Encéphale*, mai 1919.
- HOSKINS and SLEEPER. — Endocrines studies in dementia praecox. *Endocrinology*, n° 13, 1929.
- Basal métabolisme in schizophrénia. *Arch. Neurol. and Psych.*, n° 21, p. 887, 1929.
- NIZZI. — *Encéphale*, 1912.
- PERDUM et WELLS. — *Revue neurologique*, 1909.
- PIGHINI et STATUTI. — *American Journal of Insanity*, 1910.

- PIQUEMAL. — Thèse de Toulouse, 1912.
SANDRI. — *Encéphale*, 1906.
TARGOWLA et LAMACHE. — Société de psychiatrie, févr. 1927.
— Société Médicale des Hôpitaux, mai 1927.
TRUELLE et BOUDERLIQUE (Mlle). — *Ann. Médico-psych.*, 1916.
1916.

D. — EXPERIMENTATION

- BARUK. — La catatonie expérimentale colibacillaire et les psychoses colibacillaires. *Presse Médicale*, 14 octobre 1933.
BUSCAÏNO. — Livre jubilaire du Professeur Marinesco.
DE JONG et BARUK. — La catatonie expérimentale par la bulbo-capnine. *Masson*, 1930.
— Etude comparative et expérimentale de la catatonie. *Revue neurologique*, n° 1, 1929 : *Ann. médico-psych.* novembre 1929.
— La catatonie expérimentale par la bulbo-capnine et le syndrome catatonique chez l'homme. *Encéphale*, n° 2, février 1930.
DIVRY. — A propos de la catalepsie bulbo-capnique. *Journ. de Neurol. et de Psych.*, avril 1929.
FERNANDEZ et FERREIRA. — La catatonie expérimentale par la bulbo-capnine. *Encéphale*, n° 6, juin 1933.
RIBEIRO DO VALE. — Contribution à l'étude de la catatonie expérimentale. *Thèse de Sao-Paulo*, 1933.
VINCENT (H.). — Académie des Sciences, 28 août 1933.

TUBERCULOSE ET DEMENCE PRECOCE

- ABELY et COULÉON. — Recherches biologiques dans la démence précoce. *Annales médico-psych.*, octobre 1932, p. 359.
ARNOULD. — Tuberculose et démence précoce. *Presse Médicale*, 10 janv. 1934.
BALDI. — Société de biologie, 20 janvier 1934.
BARUK, BIDERMAN et ALBANE. — Tuberculose et démence précoce. *Paris Médical*, 27 août 1932, p. 166.
— Tuberculose et démence précoce. *Annales méd. psych.*, novembre 1932, p. 486.

- Tuberculose et démence précoce. *Annales médic. psych.*, octobre 1932, p. 352.
- BARUK, LAUZIER, BIDERMAN et BLUMENFELD. — La tuberculose pulmonaire des déments précoces. Etude clinique et radiologique portant sur 204 cas de démence précoce. *Soc. Médic. Psych.*, 19 décembre 1933.
- BARUK, SAUVAGE et ALBANE. — Démence précoce grave consécutive à une typho-bacillose. Guérison des troubles mentaux après une coxalgie et une polysérite tuberculeuse. *Soc. médico-psycholog.*, 19 décembre 1933.
- CLAUDE et BARUK. — Tuberculose et démence précoce. Les troubles psychiques dans les phases torpides et les phases prémonitoires de la tuberculose. *Paris Médical*, 27 décembre 1930, p. 571.
- CLAUDE, EY et DUBLINEAU. — Essai de pyrothérapie soufrée et chrysothérapie associées dans le traitement de certaines démences précoces. *Gaz. des Hôpitaux*, 20 décembre 1933.
- D'HOLLANDER et ROUVROY. — Soc. Belge de biologie, 28 mai 1932.
- Soc. Belge de Neurologie, juin 1932.
- XXXVI^e Congrès des Aliénistes et Neurologistes, p. 333.
- La démence précoce est-elle d'origine tuberculeuse. *Annales médico-psych.*, novembre 1932, p. 417.
- LOWENSTEIN. — La méthode d'hémoculture du virus tuberculeux et ses résultats. *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1933, p. 165.
- POPPER et RAILÉANU. — L'allergie cutanée au filtrat tuberculeux. *Presse Médicale*, 5 juillet 1933.
- PUCA. — Sur la mise en évidence de granules acido-résistants et de bacilles dans les organes de cobayes inoculés avec le liquide céphalo-rachidien de déments précoces. *Compte rendu Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, p. 253.
- SAENZ. — Sur la présence fréquente de bacilles acido-résistants saprophytes dans le sang ensemencé par la méthode de Lowenstein. *Société de Biologie*, 4 février 1933.
- TARGOWLA. — Tuberculose et troubles mentaux. *La Presse Médicale*, 11 février 1933, p. 238.

TOULOUSE, VALTIS, SCHIFF et VAN DEINSE. — Virus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce. *Compte rendu Soc. Biol.*, 18 avril 1931, p. 1144.

— Ultravirus tuberculeux et démence précoce. *Annales médico-psychologiques*, novembre 1932, p. 474, 486.

VIE. — La réaction de Besredka dans la démence précoce. *Soc. de Psych.*, février 1930 ; *Encéphale*, avril 1930, p. 314.

REFERENCES RELATIVES A LA BIOLOGIE GENERALE

ARLOING et DELORE. — Modifications des propriétés pathogènes du bacille tuberculeux par certaines solutions de savon. *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, p. 247.

BILLARD. — La phylaxie. *Doin et Cie, Paris*, 1931.

BORDET. — Relations entre l'allergie et l'immunité. *Rapport à la VIII^e Conférence internationale contre la tuberculose. La Haye - Amsterdam*, 6-9 septembre 1932.

DENIGÈS. — Précis de chimie analytique. *Maloine*, 1913, p. 246.

GÉLY (Mlle). — L'immunité tuberculeuse de l'insecte. *Thèse de Pharmacie*, 1929, *Montpellier*.

LOEPER. — *Journal Médical Français*, juin 1924.

MÉTALNIKOV. — Contribution à l'étude de l'immunité contre l'infection tuberculeuse. Immunité chez les mites d'abeille. *Archives Soc. Biologie russe*, 1907, t. 12, n° 2.

— Immunité des chenilles contre le bacille tuberculeux. *Soc. de Biologie*, t. 12 et 13, 1910.

— De la tuberculose chez les insectes. *C. R. Société de Biologie*, t. 76, 1914.

— Immunité de la chenille contre divers microbes. *C. R. de Biologie*, t. 83, p. 119, 1920.

— Sur la digestion du bacille tuberculeux dans le corps des chenilles des mites d'abeilles. *C. R. Société de Biologie*, 1920, p. 667.

— Immunité naturelle et acquise des chenilles de *Galleria mellonella*. *Premier mémoire*, 1920, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 34, p. 88. — *Deuxième mémoire*, 1921, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 35, p. 363.

- L'immunité des mites d'abeilles contre la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1925, t. 39, p. 629.
- L'infection microbienne et l'immunité chez la mite des abeilles. *Monographie de l'Institut Pasteur*.

VINCENT. — Sur les propriétés générales des cryptotoxines, en particulier de la cryptotoxine tétanique. *Compte rendu de l'Ac. des Sciences* (182), 1926, p. 1307.

- Nouvelles recherches sur les cryptotoxines (*C. R. de l'Ac. des Sciences* (184), 1927, p. 921.

- Sur quelques substances non colloïdales à propriétés cryptotoxiques. *C. R. de l'Ac. des Sc.* (186), 1928, p. 1175.

WEIL (Albert). — *Paris Médical* 1933.

En ma qualité de Censeur
de Tour, j'ai lu la Thèse ayant
pour titre :

*Contribution à l'étude phy-
siopathologique de la démence
-précoce.*

par M. TOYE

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 15 février 1934

Le Professeur,

EUZIERE

Vu :

Montpellier, le 16 février 1934

Le Doyen,

EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 15 février 1934.

Le Recteur,

TAILLIART.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre premier

INTRODUCTION

Délimitation du sujet et plan général	11
---	----

Chapitre II

La démence précoce en général :

A) Caractéristiques cliniques	
a) Psycho Pathologie	15
b) Etiologie	20
c) Evolution	24
B) Anatomie Pathologique	25
C) Troubles du métabolisme et de la sphère végétative	30
D) Expérimentation	33

Chapitre III

Rapports entre la démence précoce et la tuberculose :

A) Ce que montre la clinique	37
B) Résultats expérimentaux	38
a) Expérience mettant directement en valeur la présence du virus tuberculeux	38
b) Expériences établissant indirectement l'inter- vention du virus tuberculeux	41
c) Etude critique de ces résultats et conclusions ..	41
C) Notre manière d'envisager le problème	42

Chapitre IV

Conception personnelle sur le rôle du virus tuberculeux en pathologie générale	45
---	----

Chapitre V

La démence précoce considérée comme un symptôme para tuberculeux	51
---	----

Chapitre VI

Recherches personnelles :

A) Détection et dosage de l'acide formique dans quelques tumeurs de l'organisme chez les malades de la Clinique Psychiatrique	59
B) Réalisation de la catatonie expérimentale à l'aide de l'acide formique et de l'histamine associés ..	65

C) Etude de l'influence de l'histamine diluée sur la catatonie formique	69
D) Etude de la valeur cryptotoxinogénétique de l'acide formique	72
a) Modifications des propriétés biochimiques et pathogènes du bacille tuberculeux par de faibles doses d'acide formique	73
b) Modifications de la toxicité de la tuberculine par l'acide formique	74
E) Etude des cuti réactions comparatives et particu- lièrement des cuti réactions faites chez les déments précoces avec une tuberculine modifiée par addi- tion d'acide formique au liquide de dilution	75
F) Etude des réactions physico-chimiques des hu- meurs émises en présence de tuberculine diluée avec un liquide formique	76
G) Suggestions thérapeutiques	77
Conclusions	85
Bibliographie	83

